

München, 1960

Durchlässigkeit der
menschlichen Placenta

Induben M. Patel

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

DURCHLÄSSIGKEIT DER MENSCHLICHEN PLACENTA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Induben M. Patel
aus Shahpur (Indien)

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. G. Döring
Koreferent: Professor Dr. W. Bickenbach
Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 1960

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Die Beziehungen zwischen Placenta und Embryo	2
Der Kohlenhydratetransport durch die Placenta	5
Die Durchlässigkeit der Placenta für Eiweiße	8
Lipoiden- und Fettransport durch die Placenta	12
Über die Durchlässigkeit der Placenta für Hormone	16
Vitamintransport durch die Placenta	22
Die placentare Übertragung von	
1. Erythrocyten	26
2. Toxinen	27
3. Antitoxinen	27
4. Heterogenen Seren	29
5. Die gruppenspezifischen Beziehungen zwischen Mutter und Foet	29
Die Übertragung einiger Infektionskrankheiten durch die Placenta	31
Permeabilität der Placenta für verschiedene Antibiotika	36
Placentarpassage einiger Narkotika	38
Schlußfolgerung	41
Literaturverzeichnis	45
Lebenslauf	58



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0071

E I N L E I T U N G

Es ist bekannt, daß die Entwicklung des Foeten stark vom Ernährungs- und Gesundheitszustand der Mutter abhängig ist; denn die Mutter versorgt den Foeten mit den für Leben und Aufbau nötigen Substanzen. Diese Versorgung findet durch die Placenta statt, die so ein unentbehrliches Organ zwischen Mutter und Foet darstellt.

Allgemein wird anerkannt, daß in erwiesenen Fällen eines akuten Versagens der Placenta, wie Placenta-Praevia oder frühe Lösung der Placenta, dem Foeten die Sauerstoffzufuhr abgeschnitten werden kann. Man weiß ebenso, daß die Funktionsfähigkeit der Placenta bei Dauer der Gravidität über 40 Wochen hinaus abnimmt, bis zu dem Grade, daß das Baby an Gewicht zu verlieren beginnt, weil die Placenta nach Flexner und Hellman weniger durchlässig wird. Dieses ist auch statistisch nachweisbar. Vielen totgeborenen Kindern folgt eine undurchlässig aussehende "inadequate Placenta", die $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{10}$ vom Gewicht des kleinen Foeten ausmacht. Gold (New York) wies darauf hin, daß 46,1 % der gesamten Totgeburten auf "unbekannte Gründe" zurückzuführen sind, die man möglicherweise den mangelnden Kenntnissen über die Placenta zuschreiben kann. Die Placenta entzieht sich unserem Auge, sollte sich aber nicht unserem Nachdenken entziehen.

In einigen Gegenden Indiens glaubt man, daß ein Kind, dessen Mutter während der Schwangerschaft eine nichttödliche Menge gewisser Gifte bekommen hat, gegen diese Gifte immun sei. Dies ist zwar ein Volksglaube, aber vielleicht spielt dabei die Durchlässigkeit der Placenta für Antikörper von der Mutter zum Foeten mit.

Es ist allgemein bekannt, daß die Placenta für Kohlenhydrate, Eiweißstoffe, Fette, Vitamine und Hormone durchlässig ist; es wäre nun wichtig zu wissen, ob die Placenta dabei eine aktive Rolle spielt. Auch scheint es sehr notwendig zu erfahren, ob die Placenta gegen Substanzen, die den Foeten schädigen können, wie z. B. Krankheitserreger, Toxine, Anisoantikörper, der Mutter verabreichte Medikamente, u. a., als Barriere dient. Der Forschung bleibt hier noch ein weites Feld zu erschließen.

Ich habe mich bemüht, zu dem Thema "Durchlässigkeit der menschlichen Placenta", das von der I. Frauenklinik der Universität München gestellt wurde, die wichtigsten wissenschaftlichen Arbeiten zusammenzufassen, die bis zum Jahre 1957 erschienen sind.

DIE BEZIEHUNGEN ZWISCHEN PLACENTA UND EMBRYO

1. Placenta

Placenta (Mutterkuchen, Nachgeburt) ist ein aus Trophoblast (foetal) und Decidua (gebärmutterliche Schleimhaut) entstandenes kompliziertes Organ, das den Stoffaustausch zwischen Mutter und Foet besorgt. Sie hat die Aufgabe der Ernährung (Darm), der Atmung (Lunge), des Stoffwechsels (Nieren) und der Hormonbildung.

Das Durchschnittsgewicht der ausgetragenen menschlichen Placenta beträgt etwa 500 g, die Oberfläche ohne Berücksichtigung der Zotten 260 cm^2 . Die Größe der Zottenoberfläche der Placenta und damit die Kontaktfläche zwischen mütterlichem und foetalem Kreislauf ist 64.000 cm^2 bis 65.000 cm^2 .

Bau und Entwicklung der Placenta sind bei den einzelnen Säugetieren verschieden. Die Zerstörung der mütterlichen Gewebsschichten und die Entwicklung der Placenta und der Eihüllen bedarf einer gewissen Zeit, so daß sie erst gegen Mitte der Schwangerschaft ihre völlige Ausbildung erreicht hat.

2. Arten der Placenta

A. Nach Anordnung der Zotten:

- a) Semiplacenta diffusa: die Zotten sind auf der ganzen Uterusinnenfläche verteilt, z. B. beim Schwein.
- b) Semiplacenta cotyledonaria: mehrere kleine Anhäufungen von Zotten, z. B. beim Schaf.
- c) Placenta zonaria: gürtelförmig, z. B. bei der Katze.
- d) Placenta discoidalis: Placentabezirk ist scheibenförmig, z. B. beim Menschen.

B. Nach Beziehungen des Chorionepithels zum Uterusgewebe:

- a) Placenta epitheliochorialis: das Epithel des Chorions berührt sich mit dem mütterlichen Epithel, z. B. beim Schwein.
- b) Placenta Syndesmochorialis: Uterusepithel ziemlich zurückgebildet, die Zotten ragen an das Bindegewebe des Uterus heran, z. B. beim Schaf.
- c) Placenta endotheliochorialis: die Zotten berühren die Blutkapillaren, z. B. bei der Katze.
- d) Placenta hämochorialis: die Zotten ragen ins Blut hinein (in die intravellösen Räume), z. B. beim Menschen.

3. Die Beziehungen zwischen Placenta und Embryo

Beim Säugetierembryo ist der Vorrat an Nährmaterial sehr gering. Die Ernährung erfolgt durch Abbau und Ausnutzung des mütterlichen Gewebes. Je weiter die Gravidität fortschreitet, desto mehr wird diese primitive Form der Ernährung durch den direkten Übertritt der Nährsubstanzen aus dem mütterlichen in den foetalen Kreislauf ersetzt. Diese Art der foetalen Ernährung beginnt in der Mitte der Gravidität, wenn die Placenta voll aufgebaut ist.

Da der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht nicht wesentlich von dem Bau der Placenta abhängig ist, können wir auch die Berichte über die Durchlässigkeit der Tierplacenta zu unserer Arbeit heranziehen.

Zuerst betrachten wir den

a) paraplacentaren Stoffaustausch. Wir verstehen darunter den Stoffaustausch zwischen Eihäuten und Fruchtwasser. Die Zusammensetzung des Fruchtwassers läßt nicht auf die Durchlässigkeit der Eihäute schließen. Selbst wenn Aufbau stoffe für den Foeten in größerer Menge durch die Eihäute hindurch in das Fruchtwasser gelangen würden, wäre immer noch unklar, in welcher Weise der Foet dies zu sich nehmen könnte. Man könnte daran denken, daß der Foet Fruchtwasser verschluckt. Es konnte aber noch nicht bewiesen werden, daß der Foet größere Mengen von Fruchtwasser während der frühen Gravidität aspiriert.

Nachdem wir den paraplacentaren Stoffaustausch diskutiert haben, kommen wir nun zum

b) eigentlichen placentaren Stoffaustausch. Wir verstehen darunter den direkten Transport der Nährstoffe des mütterlichen Kreislaufes über die Placenta zum foetalen Kreislauf und umgekehrt. Die besondere anatomische Struktur der Placenta und ihre Strömungsverhältnisse geben die Möglichkeit für diesen direkten Transport.

4. Der Stoffwechsel der Placenta

Einige Berichte (Mayer 1929, Needham 1927) liefern uns den Beweis für die Anwesenheit zahlreicher Fermente in der Placenta. Das Vorhandensein eines Fermentes in einer Zelle oder in einem Organ läßt auf die Notwendigkeit des Fermentes für den eigenen Stoffwechsel schließen. Hofbauer (1905) aber meinte, daß die Fermente der Placenta notwendig für den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht wären.

5. Die Aufgabe der Gefäße der Placenta

Sie transportieren die Stoffe des mütterlichen Kreislaufes in den kindlichen und umgekehrt. Theoretisch muß natürlich mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bestimmte Stoffe die Gefäße der Placenta zur Kontraktion oder Erweiterung anregen und so auch den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht beeinflussen.

Schmitt (1922) und Yunoki (1928) meinten auf Grund ihrer Versuche an der Kaninchenplacenta, daß die Placentargefäße durch Adrenalinzusatz nicht verengt werden. Aber Arbeiten von Kosake (1929), Siedentopf (1930) und Novicyn (1931) zeigen uns, daß Adrenalin in entsprechenden Dosen die Gefäße der Placenta und der Nabelschnur verengen, und zwar im gleichen Verhältnis wie bei anderen Gefäßen. Sie meinen, daß das Adrenalin die glatte Muskulatur der Gefäße reizt.

Budelmann (1929) und viele andere meinen, daß man in der menschlichen Placenta und in der Nabelschnur vom dritten Schwangerschaftsmonat an Nervenfasern nachweisen kann. Stöhr (1932) aber hält diese angeblichen Nervenfasern für Kunstprodukte oder für kollagene Fasern! Schlossmann (1932) sprach über die Empfindlichkeit dieser Gefäße gegenüber taktilen Reizen, und Smitt (1929) hat rhythmische Eigenbewegungen der Placentargefäße nachgewiesen. Außerdem fand Smitt (1932), daß bei reichlichem Sauerstoffangebot sich diese Gefäße kontrahieren, und bei Sauerstoffmangel erweitern. Diese Beobachtung wurde von Rech (1925), Bauer, Runge, Hartmann (1929) und Ueda (1932) bestätigt. Rech hat noch dazu ergänzt, daß die Placentargefäße durch Kohlensäure erweitert werden. Ueda konnte beweisen, daß die Placentargefäße nur durch kleine Mengen von Kohlensäure erweitert werden, während größere Dosen sie verengen.

Schmitt (1924) nimmt an, daß auch im lebenden Organismus die Durchblutung der Placenta und die foetale Atmung durch den Sauerstoffgehalt reguliert werden. Rech (1925) glaubt, daß der physiologische Verschluß der Nabelarterien nach der Geburt durch den erhöhten Sauerstoffgehalt des foetalen Blutes bedingt sei.

Nun werden wir uns mit dem eigentlichen Stoffaustausch zwischen Mutter und Foet durch die Placenta beschäftigen.

DER KOHLENHYDRATENTRANSPORT DURCH DIE PLACENTA

Die Ernährung und der Aufbau des Foeten erfolgt in der Hauptsache durch Kohlenhydrate, die durch die Placenta von der Mutter zum Foeten übertreten. Daß der Foet fast ausschließlich Kohlenhydrate verbrennt, geht aus dem Respirationsquotienten hervor. Wie die Untersuchungen von Bohr (1904) beim Tier und von Stander (1927) beim Menschen zeigten, ist der Respirationsquotient annähernd gleich 1.

Der Übergang von Kohlenhydraten von der Mutter zur Frucht durch die Placenta ist bekannt.

Folgende Punkte werden noch dazu betrachtet:

1. Glykogengehalt der Placenta
2. Vergleich des Glucosegehaltes im foetalen und mütterlichen Blut
3. Zuckerabbau in der menschlichen Placenta

1. Der Glykogengehalt der Placenta

Heinrich Guthmann (1931) stellte experimentell fest, daß die Placentargefäße schon von Anfang an in dem Muskel- und Bindegewebsanteil stark glykogenhaltig sind und daß mit zunehmender Gravidität der Gehalt zunimmt. Durch weitere Untersuchungen - Silvestri, Anita (1936 - wurde wieder festgestellt, daß in der Schwangerschaft im Uterus immer größere Mengen Glykogen - und zwar in der glatten Muskulatur, und nicht in der Schleimhaut - zu finden sind. In der Placenta des Meerschweinchens sind die Glykogenmengen sehr beträchtlich. In der ersten Zeit der Schwangerschaft befindet sich das Glykogen besonders in der Decidua, bei der weiteren Entwicklung auch in anderen Placentateilen. Wenn der Embryo eine Länge von 4,5 cm erreicht hat, ist das Glykogen fast ganz in die Placentarzotten übergetreten. Es ist anzunehmen, daß das aufgespeicherte Glykogen dem Embryo als Nahrung dient. Gegen Ende der Schwangerschaft verschwindet es allmählich aus der Placenta, und ist in den Leberzellen des Embryos wiederzufinden. Im Jahre 1931 (Franklin und Synder) wurde wieder nachgewiesen, daß der Glykogengehalt der Kaninchenplacenta während des letzten Drittels der Schwangerschaft beträchtlich abnimmt. Auch die chemischen Analysen zeigen dieselben Ergebnisse.

Ein direkter Übergang des Glykogens aus dem mütterlichen Gewebe in den kindlichen Anteil ließ sich nie nachweisen, so daß der Übergang nur durch Abbau

und Resynthese erfolgen kann. Bei histologischen Untersuchungen von Szend (1933) wurde gesehen, daß Glykogen zum Teil in der Decidua Basalis aufgespeichert wird, teilweise in jenen Zellen, die um die im Mesometrium eintretenden Gefäße liegen.

2. Vergleich des Glucosegehaltes im foetalen und mütterlichen Blut

Mehrlech (1905) und Morriss (1917) zeigten auf, daß beim Menschen ein geringerer Zuckergehalt im Blut des Foeten als im Blut der Mutter vorhanden sei. Die Versuche erwiesen, daß unter normalen Verhältnissen stets ein Blutzuckergefälle von der Mutter zur Frucht vorhanden ist. Diese Tatsache wird noch deutlicher, wenn wir die getrennte Blutzuckerbestimmung von Nabelvene und Nabelarterie vergleichen. Das Nabelarterienblut enthält weniger Zucker als das Nabelvenenblut. Damit ist bewiesen, daß der Foet Kohlenhydrate in Form von Glucose aus der Placenta durch die Nabelvene zugeführt bekommt. Der menschliche Embryo hat im letzten Schwangerschaftsmonat einen Traubenzuckerverbrauch von 0,017 g pro Minute. Im Augenblick der Geburt hört der dauernde Zuckerstrom von der Mutter zur Frucht auf. So erklärt sich der gesunkene Glucosegehalt beim Neugeborenen.

In der Universität Kyoto (M. Abe, 1932) wurde gefunden, daß der Blutzuckerspiegel bei der Mutter höher war als der in der Nabelvene, und dieser wieder höher als in der Nabelarterie. Jede Erhöhung des mütterlichen Blutzuckerwertes hatte ebenfalls einen Anstieg des Blutzuckerspiegels in der Nabelvene und Nabelarterie zur Folge. Diese Veränderung vollzog sich in so kurzer Zeit, daß man sie sich nicht durch ein in der Placenta befindliches, Kohlenhydrat abbauendes Ferment vorstellen konnte. Vielmehr wurde von M. Abe der Beweis geliefert, daß die Kohlenhydrate durch einfache Diffusion die Placenta durchwanderten. Er betonte ausdrücklich, daß für den Übergang der Kohlenhydrate lediglich die Gesetze der Diffusion gelten.

3. Der Zuckerabbau in der menschlichen Placenta

Die Fähigkeit der menschlichen Placenta, Eiweiße, Fette und Kohlenhydrate abzubauen, ist bekannt (Hyashi 1928). In der Placenta ist das diastatische Ferment (glykogenabbauende Ferment) reichlicher als in der Leber vorhanden. Auch in kleineren Mengen werden die Disaccharide abgebaut. Monohexosen - insbesondere der Glucose - werden auf aerobem Wege über Acetaldehyd und auf anaerobem Wege über Milchsäure abgebaut. Die Milchsäurebildung geschieht am

leichtesten bei einem Säurewert von P_{H10} . Experimentell wurde bewiesen, daß die Lävulose der stärkste Milchsäurebildner ist. Ihr folgt die Glucose, während die Galaktose fast ohne Wirkung ist. Von den zweiwertigen Zuckern zeigte die Sacharose eine stärkere Milchsäurebildung als die Laktose. Bei den Polysacheriden ist der Glykogenabbau am stärksten.

Tateyama, Rinataro (1925) bewies durch seine Versuche, daß die menschliche Placenta fähig ist, Zucker abzubauen.

Jetzt werden wir die Durchlässigkeit der Placenta für die wichtigen Monosacharide betrachten.

a) Die Durchlässigkeit der menschlichen Placenta für Glucose

Nach den Experimenten von Schlossmann (1930) ist bewiesen, daß eine aktive Tätigkeit der Placenta beim Transport der Glucose als ausgeschlossen gelten kann. Es muß sich bei der Placenta um eine physikalische Permeabilität für Glucose handeln, also um eine Diffusion.

Runge und Hartmann (1929) haben experimentell festgestellt, daß durch eine exogene Erhöhung des mütterlichen Blutzuckers der foetale Blutzucker zu vermehren ist. Daraus folgt, daß die Placenta für Glucose durchgängig ist.

Ein Beweis dafür, daß die Glucose die Placenta in beiden Richtungen passieren kann, wurde von A. St. G. Huggett (1954) durch Experimente geliefert. Er betont, daß es sich nicht - wie man früher annahm - beim Durchtritt der Kohlenhydrate durch die Placenta um Diffusionsvorgänge handelt, sondern um aktive Prozesse, deren genaue Funktion noch ungeklärt ist. Außerdem scheint die Placenta bei einem großen Glucoseangebot in der Lage zu sein, dieses in Fruktose umzuwandeln.

b) Die Durchlässigkeit der menschlichen Placenta für Fruktose

Dwain, Hagerman und Claude A. Vilee (1952) bewiesen durch ihre Experimente, daß der Fruktoseanteil im menschlichen Nabelschnurblut 45 % höher ist als im mütterlichen Blut, obwohl der foetale Blutzuckerspiegel niedriger als der mütterliche war. Wie man hypothetisch annehmen muß, besitzt die menschliche Placenta Enzymsysteme zur Speicherung der Fruktose, um zur Zeit der Geburt Fruktose in den foetalen Blutstrom zu leiten.

Die 1954 in Helsinki von M. J. Karvonen und N. Rähä gemachten Experimente beweisen, daß die menschliche Placenta für Fruktose langsamer als für Glucose durchlässig ist.

Auf Grund aller dieser Berichte kann man annehmen, daß, wenn auch die aktive Leistung der Placenta am Kohlenhydratetransport nicht sicher bewiesen ist, es mindestens so sein muß, daß die Chorionzotten und intravillösen Räume hemmend wirken, damit der Diffusionsvorgang langsamer vor sich geht.

DIE DURCHLÄSSIGKEIT DER PLACENTA FÜR EIWEISSE

Schon seit langem war bekannt, daß Eiweißmoleküle die Placenta nicht passieren. Auch Peptone (Wertheimer 1895) gehen nicht durch die Placenta. Hofbauer (1905) sprach über eiweißspaltende Fermente in der Placenta; er glaubte, daß die Bluteiweiße auf der mütterlichen Seite abgebaut und auf der foetalen Seite wieder aufgebaut werden.

Rupp und Bickenbach (1932) konnten aber zeigen, daß die Placenta aus bromierten Eiweißverbindungen Brom nicht abspalten kann und damit das in den intervillösen Räumen kreisende Bluteiweiß nicht fermentativ zu zerlegen vermag.

Später wurde bewiesen, daß sämtliche für den Aufbau des Eiweißmoleküls notwendigen Aminosäuren im foetalen strömenden Blut vorhanden sind. Beim Menschen ist nach Beendigung der Geburt der Aminosäuregehalt im Nabelschnurblut höher als im Armvenenblut der Mutter.

Um über die Art des Eiweißtransportes durch die Placenta ein klares Bild zu bekommen, wird noch folgendes betrachtet:

1. Vergleich des Eiweißgehaltes im Plasma des foetalen und mütterlichen Blutes.
2. Aminosäuredurchlässigkeit der Placenta.
3. Die Durchlässigkeit der Placenta für Isonikotinsäurehydrazid, Glycin, Alanin und Harnstoff.
4. Desaminierungsfunktion der menschlichen Placenta.
5. Die Synthese der Aminosäuren in der menschlichen Placenta.
6. Die Art des Eiweißtransportes durch die Placenta.

1. Vergleich des Eiweißgehaltes im Plasma des foetalen und des mütterlichen Blutes

Plass und Mathew (1926) haben folgende Versuche gemacht: Sofort nach der Geburt wurde Blut aus der Armvene der Mutter und aus dem maternen Ende der Nabelschnur des Neugeborenen entnommen. Die sofortige Verarbeitung der Blutproben ergab folgende Plasmaeiweißfraktionen:

Tabelle I

	Plasma Vol. %	Gesamt- Eiweiß %	Albumin %	Globulin %	Fibrin %
Blut einer Nichtschwange- ren	65,7	7,42	4,42	2,69	0,31
Mütterliches Blut	66,2	7,13	4,04	2,71	0,44
Foetales Blut	53,1	6,18	3,69	2,22	0,27

Im Prozentsatz des Gesamteiweißes:

	Albumin %	Globulin %	Fibrin %
Blut einer Nichtschwangeren	59,6	36,2	4,2
Mütterliches Blut	56,3	37,6	6,1
Foetales Blut	59,7	35,9	4,4

Vergleich des Eiweißgehaltes im Plasma
des foetalen und des mütterlichen Blutes

Das zeigt uns, daß der Gesamteiweißgehalt im mütterlichen Blut höher ist als im foetalen Blut. Auch der absolute Gehalt an Albumin, Globulin und Fibrin ist im foetalen Blut stets geringer.

Im Jahre 1935 wurden von Wilem Laufberger folgende Versuche gemacht, um den quantitativen Gehalt einzelner Aminosäuren im Stoffaustausch zwischen Mutter und Foet zu bestimmen:

Menschliche Placenten wurden zerschnitten, und aus dem abgewogenen Brei wurde ein wässriger Auszug hergestellt, aus dem die Eiweißstoffe gewonnen wur-

den. Die Untersuchungen ergaben:

1, 83 mg % Cystin
5, 26 mg % Thyrosin
2, 37 mg % Tryptophan
1, 83 mg % Arginin
13, 06 mg % Histidin.

Laufberger wies auf den besonders hohen Histidingehalt der Placenta in Zusammenhang mit der Schwangerschaftsdiagnose.

2. Aminosäuredurchlässigkeit der Placenta

Schlossmann (1932) machte folgende Versuche: Nach einer in den früheren Mitteilungen beschriebenen Methode wurden trächtige Hunde unter Wasser entbunden und dem Muttertier Aminosäurelösung intravenös in Form einer Dauerinfusion gegeben. Nach der colorimetrischen Methode von Folin wurde dann der Aminosäuregehalt der Mutter und des Foeten bestimmt. Es wurde Glykokoll in 20 %iger und Alanin in 10 %iger Lösung infundiert. Der Aminosäuregehalt ist beim Foeten stets höher als bei der Mutter, dagegen im Nabelvenen- und Nabelarterienblut praktisch stets gleich. Wenige Minuten nach Beginn der Infusion wird der Anstieg des Aminosäuregehaltes im foetalen Blut erkennbar. Auf Grund der Versuche wird gefolgert, daß es sich bei dem Durchtritt der Aminosäuren um eine Diffusion handelt. Nach 15 Minuten war im mütterlichen und foetalen Blut das Gleichgewicht des Aminosäuregehaltes erreicht.

Weitere Untersuchungen von C. A. B. Clementson (1954) zeigten, daß die Aminosäuren aus dem mütterlichen in den foetalen Kreislauf übergehen.

Versuchsergebnisse: In 43 Fällen wurde vergleichsweise bei mütterlichem und foetalem Blutplasma der α -Amino-Stickstoffspiegel untersucht. In jedem Falle war die Konzentration im foetalen Blut höher als im mütterlichen.

Der Quotient Foet/Mutter betrug

normalerweise	1,65 : 1
bei leichten Toxämien	1,56 : 1
bei schweren Toxämien	1,37 : 1
bei Nabelschnurumschlingungen	1,38 : 1

Daraus wird der Schluß gezogen, daß normalerweise Aminosäuren aus dem mütterlichen in den foetalen Kreislauf übergehen und daß dieser Übergang bei Toxikosen und bei Nabelschnurumschlingungen gestört ist.

3. Die Durchlässigkeit von a) Isonikotinsäurehydrazid (INH) und b) Glycin, Alanin und Harnstoff

a) Im Jahre 1955 wurden von Y. M. Bromberg, M. Salzberger und I. Brudermann folgende Beobachtungen geliefert:

19 Gebärenden wurde eine Einzeldosis von 100 mg Isonikotinsäurehydrazid (Rimiform) gegeben. Die Bestimmung im mütterlichen und Nabelschnurvenenblut erfolgte zwischen 1/4 und 4 Stunden nach der Applikation (Methode: Kelly und Poet). INH passiert die Placenta sehr rasch und erreicht nicht nur therapeutische sondern sogar toxische Werte beim Kinde. Bei 7 der 19 Fälle war die Konzentration beim Kinde höher als bei der Mutter. Es ist daher große Vorsicht bei der Anwendung von INH während der Schwangerschaft geboten.

b) Die Durchlässigkeit der Placenta für Glycin, Alanin und Harnstoff wurde an Rattenplacenten von Leick J. Murray und Earl (1929) beobachtet:

Glycin, Alanin und Harnstoff wurden in aminomolekularen Mengen 24 trächtigen Ratten am 18. und 19. Trächtigkeitstag subkutan injiziert. Anschließend wurden die foetale und mütterliche Leber und die Muskeln auf Amino-N und Harnstoff untersucht. Der Harnstoff diffundiert sehr rasch durch die Placenta, Glycin und Alanin langsamer. Der parallel verlaufende Anstieg des Aminostickstoffgehaltes im mütterlichen und foetalen Muskel zeigt, daß die Placenta für Aminosäuren durchlässig ist.

4. Desaminierungsfunktion der menschlichen Placenta (1936 Botella-Lusia)

Alle Gewebe bilden mehr oder weniger Harnstoff. Die Bildung geht auf Kosten der Aminosäureabspaltung, insbesondere der des Arginins, vor sich. Die Placenta ist reich an Arginin und enthält außerdem das Arginase-Ferment. Die Leber zerstört die im Kreislauf entstehenden Aminosäuren und verwendet sie als Ammoniumsalze. Zur Frage, ob die Placenta fähig ist, Aminosäuren abzuspalten, wurde folgendes beobachtet: An insgesamt 10 Placenten wurden Aminosäuren, Ammoniak und Harnstoffbestimmungen vorgenommen. Botella-Lusia fand, daß die unreifen und reifen Placenten fähig sind, die Aminosäuren abzuspalten. Der Höhepunkt der Desaminierungsfähigkeit ist mit dem siebten Monat erreicht. Beim Stickstoff-Stoffwechsel scheint die Placenta die Rolle einer Ersatzleber zu spielen. Der Nachweis, ob es sich dabei um eine vitale Eigenschaft der Placenta handelt, muß noch erbracht werden.

5. Die Synthese der Aminosäuren in der menschlichen Placenta

G. Marsili (1955) machte folgende Versuche: Aus frischen Placenten wurde ein Homogenat und daraus ein proteinfreier Extrakt gewonnen. Dieser Extrakt wurde mit Brenztraubensäure und/oder verschiedenen Aminosäuren oder deren Salzen versetzt. Die Gemische wurden 4 Stunden im Brutschrank aufbewahrt und dann papierchromatographisch untersucht. Dabei fand man, daß in der Regel die Brenztraubensäure abnahm. Am stärksten war diese Abnahme bei Zusatz von Alanin. Dafür traten dann andere, vorher nicht nachweisbare Aminosäuren im Reaktionsgemisch auf, insbesondere Glutamin und Glutamat. Offenbar sind in den Placentaextrakten Transaminasen vorhanden gewesen, die zur Bildung neuer Aminosäuren Veranlassung gaben.

6. Die Art des Eiweißtransportes durch die Placenta

Der Übergang von Aminosäuren durch die Placenta konnte von Rupp, Bickenbach (1932) und Schlossmann (1932) einwandfrei nachgewiesen werden. Niedere Polypeptide passieren nach Bickenbach und Rupp die Placenta wie einfache Aminosäuren. Sie meinen, daß die Passierfähigkeit der Eiweiße zum Teil von der Größe des Moleküls abhängig ist.

LIPOIDEN- UND FETTRANSPORT DURCH DIE PLACENTA

Das foetale Blut beim Menschen enthält viel weniger Neutralfette als das mütterliche. Der Cholesteringehalt des foetalen Blutes ist niedriger als im Blut der Mutter, und das gleiche gilt für den lipoidgebundenen Phosphor.

Wir werden nun Folgendes betrachten:

1. Vergleichendes Studium über das Vorkommen von Fetten in der Placenta des Menschen.
2. Fettstoffwechsel in der Placenta.
3. Art des Durchganges von Fett und Lipoiden.

1. Vergleichendes Studium über das Vorkommen von Fetten in der Placenta des Menschen

T. M. Yamaguch (1932)

Bei Feldmäusen und bei Kaninchen wird in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft der Uterus mit den Foeten extirpiert, nach Formalinfixation in Serien geschnitten und die Fette mit den üblichen histochemischen Färbungsmethoden dargestellt. In derselben Weise wird operativ erhaltenes menschliches Material vom ersten bis zehnten Schwangerschaftsmonat untersucht. Bei der Feldmaus lassen sich während der ganzen Schwangerschaft weder in den Chorionzotten noch in der riesenzellhaltigen Schicht der Placenta morphologisch Lipide nachweisen, während sich in der sogenannten Übergangszone bereits von den frühesten Stadien der Gravidität anisotropische Lipide und Cholesterinester feststellen lassen. Diese Fettspeicherung nimmt mit der Dauer der Schwangerschaft kontinuierlich zu. Beim Kaninchen findet sich in der ersten Hälfte der Schwangerschaft eine Ablagerung von Lipiden in dem Syncytium, während in der zweiten Hälfte die Fettspeicherung progredient abnimmt. In der Langhansschen Zellschicht sind während der ganzen Schwangerschaft kein Fett und keine Lipide nachzuweisen. Die Lipidspeicherung im Syncytium nimmt in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ebenfalls progredient ab. In der menschlichen Placenta bestehen bestimmte charakteristische Beziehungen zwischen dem Stoffwechsel und der sogenannten fibrinoiden Degeneration des Trophoblasten und der Decidua.

Die experimentell festgestellte Jodzahl bei reifen menschlichen Placenten liegt im Durchschnitt bei 40.

2. Fettstoffwechsel der Placenta

Von Angelo Migliavacca (1930) wurden folgende Experimente gemacht:

Bei hochträchtigen weißen Ratten ist nach 24stündigem Fasten der Fettgehalt der Placenta höher als der des Foeten. Die Versuchstiere wurden zweieinhalb bis zehn Stunden nach einer Fettmahlzeit in halbstündigen Intervallen getötet. Die Placenta und die Foeten wurden mikroskopisch untersucht. Es zeigte sich, daß der Fettgehalt der Placenta sehr regelmäßig nach sechseinhalb Stunden bis zu einem Maximum anstieg und dann bis zum Nüchternwert nach 24 Stunden absank. Die Kurve des Fettgehaltes in den Lungen, der Leber und den Nieren des Foeten verläuft nach einer Fettmahlzeit der Mutter ähnlich. Das Maximum liegt bei zehn bzw. acht und siebeneinhalb Stunden. Herz, Thymus und Milz, die beim Foet fettfrei sind, und die Nebennierenrinde, die sehr fettreich ist,

ändern ihren Fettgehalt nach einer Fettmahlzeit des Muttertieres nicht. Während der Verdauung der Fettmahlzeit ist der Fettgehalt des Foeten größer als der der Placenta. Die Lungen des Foeten können das Fett länger festhalten als die anderen Organe.

Boyd, Eldon und Mathews (1935) haben experimentell Folgendes festgestellt:

Bei Kaninchen wurden beginnend nach sechs Stunden bis zum Ende der Schwangerschaft Placenta und Foeten entnommen. Es wurden in Auszügen Gesamtfettsäuren, Gesamtcholesterin, freies Cholesterin und Phospholipide bestimmt. Der Gehalt von Phospholipoiden und freiem Cholesterin stieg beim Foeten bis zur Mitte der Schwangerschaft schnell an, dann langsamer, und sieben bis zehn Tage vor der Geburt sank er ab. Während der letzten zehn Tage stieg beim Foeten der Gehalt an Neutralfett um etwa 60 %. Die Cholesterinester-mengen waren während der Wachstumszeit im Uterus etwa gleich. Bis zur Mitte der Schwangerschaft konnte an der Placenta ein Absinken des Phospholipoidgehaltes und ein Ansteigen der Cholesterinester-menge beobachtet werden, während am Ende der Gravidität das umgekehrte Verhalten eintrat. Das freie Cholesterin stieg während der ganzen Schwangerschaft langsam an. Das Neutralfett fiel etwas ab. Der Gesamtverlust der Placenta an Neutralfett war geringer als die Gesamtmenge beim Foeten. Auf Grund der Theorie über das Verhältnis der Lipid-zusammensetzung zur physikalischen Aktivität bemerkten Boyd, Eldon und Mathews, daß das Wachstum des Foeten etwa bis zur Mitte der Schwangerschaft große Aktivität bedeute, ebenso für Anhäufung von Fettvorräten in den letzten zehn Tagen.

Auch die Versuche von Angelo Migliavacca (1932) zeigen Folgendes:

Wurde Ratten, die einige Zeit gehungert hatten, eine fettreiche Nahrung vorgesetzt, so erreichte der Fettgehalt der Placenta nach sechseinhalb Stunden seinen Höhepunkt. Die Riesenzellen des placentaren Stützgewebes enthalten schon normalerweise eine Anzahl Fettröpfchen, die nach der fettreichen Nahrung nur wenig vermehrt, nach 24 Stunden nur sehr wenig vermindert waren. Nach 24 Stunden ist der Fettgehalt der Placenta nicht mehr vermehrt. Auch in den inneren Organen des Foeten ist eine gewisse Zunahme des Fettgehaltes wahrzunehmen, aber nur bis zu einem Maximum von zehn Stunden. Das gilt vor allem für Lunge, Niere und Leber, während Herz, Thymus und Milz kaum eine Änderung des Fettgehaltes aufweisen. Die Nebennieren enthalten in der Rinde sowieso stets eine große Menge Fett, das durch die fettreiche Nahrung kaum eine Änderung erfährt. Die foetale Lunge behält das Fett länger als andere Organe. Bei nüchternen Tieren ist der Prozentgehalt der Placenta an Fett größer als der des Foeten.

3. Die Art des Durchganges von Fett und Lipoiden

Die Placenta ist wie für die Kohlenhydrate und die Eiweiße auch für die Fette und Lipide durchgängig. Needham verneint aber die Durchlässigkeit der Placenta für Fett. Er nimmt an, daß der kindliche Organismus auf eigensynthetische Fettbildung angewiesen ist.

Hoffbauer (1905) vergleicht die Fettaufnahme des Chorionepithels mit der des Darmepithels und nimmt an, daß bei der Fettresorption die Placenta eine aktive Rolle spielt.

Die Frage, ob die Fette die Placenta ungespalten zu passieren vermögen, ist durch Bickenbach und Rupp (1931) einwandfrei geklärt worden. Sie injizierten trächtigen Kaninchen intravenös Ölsäuremethylester oder Palmitinsäureamylester. Hätte die Placenta diese Fette gespalten, wären die injizierten Fettsäuren, an Glycerin gebunden, nachzuweisen gewesen.

Versuche von Bickenbach und Rupp (1931) zeigten, daß nach der Injektion großer Mengen der genannten Fette bei der Mutter Methyl- und Amylalkohol im foetalen Blut nicht nachzuweisen ist. Erst aber nach Verseifung des Blutes und Aufspaltung der Neutralfette wurden beide genannten Alkohole nachgewiesen. Daher ist sichergestellt, daß Fette die Placenta ohne vorherige Spaltung passieren. Außerdem zeigten sie, daß die Lipasen der Placenta im Reagenzglas Methyl bzw. Amylester von Fettsäuren genauso aufspalten wie jedes andere Fett. Damit meinen Bickenbach und Rupp (1931), daß die Fermente der Placenta nichts mit funktionellen Leistungen der Placenta hinsichtlich des Stoffaustauschs zwischen Mutter und Frucht zu tun haben.

Erwähnenswert sind die Untersuchungen von Bickenbach und Rupp an Meerschweinchenplacenta. Sie konnten zeigen, daß die Meerschweinchenplacenta für ungesättigte Fettsäuren des Leinsamenöls durchlässig ist. Thiemisch hat das gleiche für Hundeplacenta festgestellt. Sinclair (1933) hat in Untersuchungen an weißen Ratten die Durchlässigkeit für höhere ungesättigte Fettsäuren des Lebertrans gefunden. Offen blieb, ob die Passage der Fettsäuren als Triglyceride oder Phosphorlipide stattfindet. Es wurde besonders hingewiesen auf den einfachen Bau der Rattenplacenta, bei der nur das Gefäßendothel des Foeten die Grenzmembran gegen das mütterliche Blut darstellt.

Bezüglich der Art des Fett- und Lipoidentransportes können wir annehmen, daß die Placenta eine trennende Membran zwischen mütterlichem und foetalem Blut darstellt. Man muß daran denken, daß der Durchgang dieser Stoffe durch eine Schicht lebender Zellen anders erfolgt als bei Glucose oder Aminosäuren.

ÜBER DIE DURCHLÄSSIGKEIT DER PLACENTA FÜR HORMONE

1. Insulin

Die Frage nach der Möglichkeit eines Überganges von Insulin durch die Placenta ist von gewissem praktischem Interesse im Hinblick auf den Verlauf des Diabetes in der Schwangerschaft. Der Diabetes verschlimmert sich in der Schwangerschaft im allgemeinen (nach Offergeld 1908, Umber und Rosenberg 1928, Nothmann und Hermann 1932). Auch nach Shur (1928) ist die Schwangerschaft beim Diabetes eine schwere Komplikation. Ob Insulin durch die Placenta hindurchgeht, kann jedenfalls durch die klinischen Beobachtungen des Diabetes in der Schwangerschaft nicht entschieden werden; denn eine Besserung gegen Ende der Schwangerschaft oder Verschlimmerung sofort nach der Geburt bestreiten u. a. Lambie (1927), Stander und Packham (1927), Holzbach (1926, 1929), Dahl (1930) sowie Nevinny und Schretter (1930). Es könnte sein, daß bei diesen Fällen das foetale Pankreasinkret eine Rolle zum Schutz der Mutter spielt.

Auf Grund von Tierversuchen ist der Übergang von Insulin durch die Placenta zuerst von Carlson und Mitarbeitern 1911, 1914, 1915 behauptet worden.

Versuche: Sie extirpierten Pankreas von trächtigen Hunden. Da der Diabetes ausblieb oder doch geringer war als sonst nach der Pankreasextirpation, nahmen sie an, daß das foetale Pankreashormon die Mutter zu erreichen und zu schützen vermag. Allen (1921) sah bei einem Hunde, dem das Pankreas teilweise extirpiert war, eher eine Verschlimmerung des Diabetes durch die Trächtigkeit und bestritt deshalb den Übergang des Pankreashormons durch die Placenta. Lafon hielt den Übergang von Pankreashormon vom Foeten zur Mutter nicht für zwingend erwiesen, da die günstige Wirkung der Trächtigkeit auf den Diabetes auch durch Zuckerverbrennung im Foeten erklärt werden könne. Aron (1930) ist der Auffassung (durch Beobachtung des Blutzuckers bei Mutter und Foet nach Pankreasextirpation und Insulininjektion), daß die Placenta bis zum Eintritt der Geburt für Insulin undurchlässig ist (1931).

Weitere Versuche an Kaninchen: (1927) Synder und Hoskins injizierten bei trächtigen Kaninchen in den Foeten intraperitoneale Insulindosis, die bei der Mutter Krämpfe hervorgerufen hatte. Hierbei trat die Hypoglykämie bei der Mutter nicht auf. Daß aber der Blutzucker der Mutter doch beeinflusst wird, wenn dem Foeten genügend große Insulindosen gegeben werden, zeigen übereinstimmend einige Versuche von Macchiarulo (1930 bei Meerschweinchen), Corey (1932 bei Ratten) und Rupp (1930 bei Kaninchen). Denn die Insulierung des Foeten ruft eine ausgesprochene Senkung des mütterlichen Blutzuckers hervor, besonders

dann, wenn er vorher (künstlich) durch Traubenzuckerzufuhr erhöht worden war. Sie schlossen aus ihren Versuchen, daß ein Teil des in die Foeten injizierten Insulins durch die Placenta auf die Mutter übergeht.

Schlossmann (1931) führte die Versuche an Hunden vor: Die Foeten, die nach Zweifel's Methode in einer Wanne mit Kochsalzlösung entbunden waren, erhielten bis zu 280 Einheiten Insulin. Trotzdem sank der Blutzucker der Mutter niemals unter eine gewisse Grenze, die für Hunde etwa bei 80 mg % liegt. Er meint, wenn Insulin durch die Placenta hindurchginge, müßte wenigstens eine gewisse Beziehung zwischen der Senkung des Blutzuckers bei der Mutter und der den Foeten injizierten Insulinmenge vorhanden sein. Es geht also nicht Insulin vom Foeten zur Mutter, sondern Zucker von der Mutter zum Foeten über.

Wir werden noch einige Untersuchungen hinsichtlich des Transportes von Insulin vom Foeten zur Mutter betrachten.

Nach Pack, Donn und Barber (1928) sind die diabetischen Frauen häufig steril, wenn aber eine Schwangerschaft eintritt, kommt es oft zum Abort. Untersucht man histologisch das Pankreas von einem Neugeborenen einer Diabetikerin, dann sieht man, daß die Langerhansschen Inseln enorm vergrößert sind, im Vergleich zu den Verhältnissen bei Kindern gesunder Mütter. Das kann bedeuten, daß der Foet im Uterus den Insulinmangel im mütterlichen Organismus mit seinem eigenen Insulin auszugleichen vermag.

Die Untersuchungen machten sie an trächtigen Ziegen (Zuckerbestimmungen nach Folin-Wu). Nach Lapratomie unter Äthernarkose spritzten sie in jeden Foeten 15 Einheiten Insulin und verschlossen die Bauchhöhle wieder. Bald nach der intrafoetalen Injektion von Insulin trat eine Senkung des mütterlichen Blutspiegels ein. Demnach kann man annehmen, daß das Insulin durch die Placenta vom Foeten zur Mutter übertritt. Da der foetale Blutzuckerspiegel durch das Insulin so gesenkt wird, erfolgt der Ausgleich des Glucosegehaltes durch Abgabe von Glucose aus dem mütterlichen Blut.

Olow (1930) hat an Kaninchen versucht, das Pankreasinkret des Foeten zu verstärken, um dadurch den Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel des Muttertieres zu prüfen. Vorher wurde der Blutzuckerspiegel des Muttertieres bestimmt. Dann öffnete er den trächtigen Uterus durch Lapratomie und injizierte jedem der Foeten eine geringe Menge Insulin. Uterus und Bauchwand wurden wieder zugenäht. Nach fünf bis sechs Stunden erfolgte die Bestimmung des Blutzuckerspiegels beim Muttertier (nach Hagedorn). Aus mehreren Tabellen und Kurven ist zu ersehen, daß eine Injektion von Insulin in den Foeten eine Senkung der

Blutzuckerkonzentration der Mutter zur Folge hat. Damit scheint es bewiesen, daß ein Überschuß von Insulin im Foeten von diesem auf die Mutter übergeht. Die Möglichkeit, daß die Wirkung des in den Foeten eingeführten Insulins im eigenen Körper Blutzuckersenkung herbeiführt, die dann durch die Glucose aus dem mütterlichen Blut ausgeglichen wird, bleibt offen. Die Tatsache, daß die Senkung des Blutzuckergehaltes der Mutter nach Insulininjektion in die Foeten geringer ist als die Senkung nach der vorher experimentell vorgenommenen direkten Insulininjektion in die Mutter gibt uns Beweis dafür, daß die Placenta irgendwie hemmend wirkt.

Carlson und Drennan extirpierten die Pankreas von Tieren mit fortgeschrittener Gravidität. Sie beobachteten, daß der erwartete Diabetes bei Tieren ausblieb. Dies soll uns als Beweis dienen, daß das Insulin vom Foeten durch die Placenta zur Mutter geht.

Macchiarulo (1930) hat an schwangeren Meerschweinchen folgende Untersuchungen gemacht:

Es wurden 2 ccm Blut aus der freigelegten A. Carotis des Muttertieres entnommen und der Blutzucker bestimmt, dann mit Hilfe der Laprotomie den Foeten 2 Einheiten von Insulin eingespritzt. Nach einigen Stunden wurde Blut aus A. Carotis entnommen und der Blutzuckerspiegel bestimmt. Es zeigte sich, daß durch das Insulin die Hyperglykämie bei der Mutter herabgesetzt wird. Es scheint bewiesen, daß das foetale Pankreas eine kompensierende Wirkung auf die schwangeren Muttertiere hat.

Kurz zusammengefaßt kann man sagen, daß der Mechanismus des Zuckerstoffwechsels im Foeten sich in einem Zustand von Hyperinsulinismus befindet, und damit die Diffusion des mütterlichen Blutzuckers durch die Placenta erleichtert wird.

2. Adrenalin

Novak (1914), Rogoff und Stewart (1927) haben auf Grund ihrer Untersuchungen an trächtigen Ratten und Hunden erwiesen, daß diese Tiere die doppelseitige Nebennierenextirpation besser vertragen als die nichtträchtigen. Dies zeigt, daß das Nebennierenhormon des Foeten eine Wirkung auf den mütterlichen Organismus hat.

Shmidizu (1920) injizierte der Mutter 0,5 mg Adrenalin subkutan und beobachtete, daß der Blutzucker des Foeten anstieg, solange der placentare Kreislauf erhalten war, und sofort nach der Entbindung absank. Demgemäß meinte er,

die Placenta sei für Adrenalin durchlässig.

Nun werden wir versuchen, einen Einblick in einige weitere interessante Untersuchungen hinsichtlich der Adrenalindurchlässigkeit der Placenta zu gewinnen.

Macchiarulo (1930) hat Untersuchungen an schwangeren Meerschweinchen gemacht. Zunächst nahm er 2 ccm Blut aus der freigelegten A. Carotis des Muttertieres, um den Adrenalingehalt zu bestimmen. Dann spritzte er mit Hilfe der Lapratomie dem Foeten 0,2 ccm Adrenalin (1:1000) ein. Nach einigen Stunden wurde dann wiederum das Blut von der freigelegten A. Carotis des Muttertieres untersucht. Es ergab sich, daß das eingespritzte Adrenalin gar keine Wirksamkeit und nicht den geringsten Einfluß auf das Muttertier hatte, so daß sein Übergang durch die Placenta fraglich ist.

Schlossmann (1932) hat Untersuchungen an hochträchtigen Ziegen unternommen. Wenige Tage vor dem berechneten Geburtstermin wurde dem Muttertier in einer mit Kochsalz gefüllten Wanne der Uterus freigelegt, geöffnet und der Foet entbunden. Für die Blutdruckbeschreibung wurde je eine Kanüle in die Carotis der Mutter und des Foeten eingeführt. Der arterielle Blutdruck beim Ziegenfoeten beträgt an der Carotis etwa 50 bis 60 mmHg. Die mengenmäßige großen intravenösen Adrenalininjektionen bei der Mutter bis zu 2 mg haben keinen wesentlichen Einfluß auf den Blutdruck des Foeten. Wird umgekehrt dem Foeten in die Nabelvene Adrenalin injiziert, ebenfalls bis zu 2 mg, so ändert sich auch der Blutdruck der Mutter nicht. Injiziert man dagegen Adrenalin in die Nabelarterie, so steigt der Blutdruck der Mutter an. Dies zeigt, daß die Placenta in der Richtung Foet zur Mutter für Adrenalin durchlässig ist.

Um den Übergang des Adrenalins vom Foeten zur Mutter zu prüfen, wählte Luigi Cattaneo (1931) das Kaninchen als Experimenttier.

Er führte eine Kanüle in die Carotis des Muttertieres ein und verband diese mit einem Registriermanometer. Dann wurden so rasch wie möglich Abdomen und Uterus geöffnet und dem Foeten 1 ccm Adrenalin 1:100.000 eingespritzt. Das Registriermanometer zeigte nach einiger Zeit die Blutdrucksteigerung beim Muttertier als Folge der Adrenalininjektion beim Foeten. Die höheren Dosen von Adrenalin erzeugten noch höheren Blutdruck beim Muttertier. Nach Adrenalininjektion wurde in ein anderes Foet-Herz Acetylcholin eingespritzt, und es wurde beobachtet, daß der durch Adrenalin erzeugte höhere Blutdruck sofort absank. Injektionen von Acetylcholin allein waren immer von einer Senkung des Blutdruckes begleitet. Demgemäß können wir schon annehmen, daß die Placenta das Adrenalin und das Cholin vom Foeten zur Mutter passieren läßt.

3. Schilddrüsenhormon

Nach Döderlein (1928) ist die Placenta durchlässig für Thyroxin, nicht aber für das eiweißgebundene Schilddrüsenhormon. Ujie Shunkai (1932) aber bewies, daß die Placenta für das Hormon der Schilddrüse des Foeten durchlässig ist.

4. Nebenschilddrüsenhormon

Nach Schlossmann ist die Placenta für dieses Hormon undurchlässig.

Um festzustellen, ob dem Foeten injiziertes Nebenschilddrüsenextrakt in den mütterlichen Organismus gelangen kann, experimentierten Meredith und Franklin (1933) an der Hündin.

Experiment: Der Uterus einer Hündin wird freigelegt und dem Foeten im ganzen 100 Einheiten Nebenschilddrüsenextrakt injiziert. Nach der Operation werden alle vier Stunden Blutproben entnommen. Nach 17 bis 22 Stunden werden die Foeten aus dem Muttertier entfernt und Blutproben von jedem Foeten entnommen. Die Calciumbestimmungen in den Blutproben ergaben, daß eine placentaire Übertragung von Nebenschilddrüsenhormon auf den mütterlichen Organismus nicht stattfindet. Im foetalen Blut war die Serumcalciumkonzentration normalerweise um 1 bis 2 mg% höher als im mütterlichen Blut. Nach einer Hormoninjektion in den Foeten ist dessen Blutcalciumspiegel 4 bis 7 mg% höher als der des mütterlichen Blutes, der keine Erhöhung erfährt. Bei Versuchen in der umgekehrten Richtung, also Injektion des Hormons in den mütterlichen Organismus, konnte wohl auch ein Anstieg des Calciumwertes im Foeten gefunden werden. Jedoch ist nicht zu entscheiden, ob Calcium selbst oder wirklich das Hormon die Placenta passiert.

5. Hypophysenhormone

Wenn eine ausreichende Dosis von Hypophysin injiziert wird, geht das blutdruckwirksame Hypophysenhinterlappenhormon durch die Placenta hindurch (Cattaneo 1931).

Über die übrigen Hormone des Hypophysenhinterlappens liegen entsprechende Untersuchungen bis 1931 nicht vor. Auch über die Durchlässigkeit der Placenta für die Hypophysenvorderlappenhormone ist nur wenig bekannt. Nach Aron (1930) geht das auf die Schilddrüse wirksame Hypophysenvorderlappenhormon nicht durch die Meerschweinchenplacenta hindurch. Das brunstaustösende Hypophysenvorderlappenhormon findet sich (nach Zondeck 1926-29, Fels 1927, Brühl 1929,

Philipp 1929, Siegert 1930) stets auch im Nabelschnurblut. Ob dieses Hypophysenvorderlappenhormon nicht in der Placenta gebildet wird, ist nun fraglich.

Saule (1934) hat das Nabelschnurblut von Neugeborenen auf seinen Gehalt an Prolan B untersucht und zum Teil mit dem Gehalt des mütterlichen Serums verglichen. Er ist zu dem Schluß gekommen, daß die Placenta für Prolan B nicht durchlässig ist.

6. Weibliches Sexualhormon (Follikulin)

Schlossmann (1932) meint, es sei fraglich, ob in der Placenta nachgewiesenes Follikulin von der Mutter stammt oder Produkt der Placenta ist.

7. Männliches Sexualhormon

Um das Verhalten des männlichen Sexualhormons in der Placenta festzustellen, hat Goecke (1936) folgende Untersuchungen gemacht:

Seine Untersuchungen wurden an 38 Einlingsplacenten und 4 Zwillingsplacenten vorgenommen. Das männliche Sexualhormon wurde durch Benzolextraktion aus Placentartrockenpulver gewonnen. Als Testobjekt diente der Hahnenkamm. Als Ergebnis der Untersuchungen wurde festgestellt, daß in den Placenten, die zu Knaben gehörten, kein Testikelhormon nachzuweisen war. Mädchenplacenten enthielten in Dreiviertel der Fälle Testikelhormon in Mengen von 1 bis 2 I. E. pro Placenta. Diese Befunde wurden durch die Untersuchungen an Placenten von zweieiigen, verschiedengeschlechtlichen Zwillingen bestätigt. Der verschiedene Gehalt an Testikelhormon in Mädchen- und Knabenplacenten wird dadurch erklärt, daß die männlichen Foeten während ihres intrauterinen Lebens zu ihrer Entwicklung mehr Testikelhormon verbrauchen und dieses daher in der Placenta nicht nachzuweisen ist. Das bedeutet, daß die Placenta für männliches Sexualhormon durchlässig ist.

VITAMINTRANSPORT DURCH DIE PLACENTA

Bevor wir uns mit dem eigentlichen Transport der Vitamine durch die Placenta beschäftigen, ist es notwendig, zunächst Folgendes zu betrachten:

1. Vitamine in der Placenta.
2. Die Beziehungen zwischen den Vitaminen und dem Placentarhormon.
3. Die Bedeutung der Placenta für den Vitaminstoffwechsel.

1. Vitamine in der Placenta

Es ist längst bekannt, daß die Placenta für die sämtlichen Vitamine durchlässig ist. Nach experimentellen und klinischen Betrachtungen an vitaminarm und vitaminreich ernährten trächtigen Versuchstieren und graviden Frauen (Vogt 1929) ist es bewiesen, daß die Placenta für sämtliche Vitamine durchlässig ist. Die Placenta ist nach Vogt aber auch als aktives Speicherorgan für Vitamine zu betrachten.

2. Die Beziehungen zwischen den Vitaminen und dem Placentarhormon

Ovarialhormon, Sexualhormon und Placentarhormon sind identisch (Vogt 1929). Nach ihm sind die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Ovarialhormons, des Placentarhormons und des Vitamin E in wichtigen Punkten miteinander übereinstimmend. Außerdem ist es gelungen, weitere Beweise für die biologische Verwandtschaft zwischen Vitaminen und Hormonen zu erbringen. Demgemäß ist es schwer, das Gebiet der Placentarhormone von dem der Vitamine scharf abzugrenzen.

3. Die Bedeutung der Placenta für den Vitaminstoffwechsel

Der Foet bekommt immer soviel Vitamine, wie er gerade für seinen Aufbau nötig hat; hier liegt die außerordentliche Leistung der placentaren Ernährung (Guggisberg 1929).

Jetzt kommen wir zur Durchlässigkeit der einzelnen Vitamine, und zwar in folgender Reihenfolge:

Vitamin A
Vitamin B₁
Vitamin C
Vitamin D₂
Vitamin E

1. Vitamin A

Um festzustellen, ob und wie das Vitamin A durch die Placenta den Foeten erreicht, hat Taddei (1937) die Placenten von Kuhfoeten auf das Vorhandensein von Carotin und Vitamin A untersucht.

Er nahm Kuhplacenten vom zweiten bis letzten Monat der Trächtigkeit. Von den untersuchten Placenten waren 11 frisch und 14 getrocknet. Der foetale Anteil wurde möglichst sorgfältig von dem mütterlichen Anteil getrennt. Dann wurde der Gehalt an Carotin und Vitamin A für beide Teile der Placenta bestimmt. Es ließ sich in beiden Teilen Carotin und Vitamin A nachweisen, jedoch in so geringen Mengen, daß eine Dosierung nicht möglich war. Daraus wurde geschlossen, daß die Placenta beide Stoffe nicht speichert, sondern sie von der Mutter zum Foeten passieren läßt. In der foetalen Leber wurde nur Vitamin A, aber kein Carotin, und im Nabelschnurblut wurde ebenfalls kein Carotin nachgewiesen. Dies läßt vermuten, daß die Placenta Carotin in Vitamin A umwandeln kann. Diese Vermutung wurde durch die von Gachtgens (1937) durchgeführten Bestimmungen des Carotin- und Vitamin-A-Gehaltes im mütterlichen Blut und im Nabelschnurblut bekräftigt.

Der Übergang von Vitamin A aus dem mütterlichen in den kindlichen Blutkreislauf wurde von Roberto Dicio (1956) folgendermaßen nachgewiesen:

Er injizierte während der Geburt Vitamin A in wasserlöslicher Form intravenös in den mütterlichen Organismus. Es ergab sich ein Ansteigen des Vitamin-A-Gehaltes im mütterlichen Blut, der nach 9 Stunden sein Maximum von 220 % erreichte. Der Ausgangswert war 8 %. Im kindlichen Organismus, wo ein Ausgangswert von 60 % vorlag, erfolgte ein Anstieg bis zu 100 %, der ebenfalls nach 9 Stunden erreicht war. Dies läßt darauf schließen, daß im mütterlichen Organismus ein größerer Vitamin-A-Bedarf vorhanden ist, da das ursprünglich vorhandene Vitamin A in den kindlichen Organismus übergegangen ist.

2. Vitamin B₁

Über den Gehalt des Vitamin B₁ stellte Ritser (1940) zunächst fest, daß das

venöse Nabelschnurblut höheren Aneurinegehalt zeigt als das arterielle. Daraus läßt sich entnehmen, daß die Placenta Vitamin B₁ durchläßt.

Um die Vitamin-B₁-Resorption aus der Placenta festzustellen, hat Neuweiler (1940) folgende Untersuchungen gemacht:

Er injizierte 50 mg Vitamin B₁ vor der Geburt. Dies hatte ein Ansteigen des Vitamin B₁ Gehaltes des venösen und arteriellen Nabelschnurblutes und der Placenta zur Folge. Der Ausgangswert war erst nach 48 Stunden wieder erreicht. Es läßt sich somit auf die Durchlässigkeit der Placenta für Vitamin B₁ und auf ein Speicherungsvermögen der Placenta schließen.

3. Vitamin C

Neuweiler (1935) bestimmte den Ascorbinsäuregehalt in der menschlichen Placenta vom 2. bis 10. Schwangerschaftsmonat. Es ergab sich, daß der Vitamin-gehalt während der ganzen Schwangerschaft prozentual ungefähr gleich bleibt; deshalb nimmt er an, daß von einem Speicherungsvermögen der Placenta gesprochen werden kann.

Caffier (1936) dagegen nimmt auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen an, daß die Placenta kein Speicherungsorgan für Vitamin C sei. Er hat die Vitaminbestimmungen an verschiedenen Tierspezies und mit verschiedenen Methoden durchgeführt. Aus diesen Vitaminbestimmungen an Placenten verschiedener Spezies konnte Caffier zeigen, daß die Ernährung des Muttertieres direkten Einfluß auf den Vitamin-C-Gehalt der Placenta hat. Z. B. ist bei den Pflanzenfressern der Vitamin-C-Gehalt der Placenta höher als bei den Fleischfressern. Weiter beschrieb er, daß der Vitamin-C-Gehalt der Placenta nicht von ihrem anatomischen Bau abhängig ist. Die Frage, ob die im Tierreich vorkommenden Placentafresser Wochenbettprophylaxie besitzen, verneint er. Er vermutet, daß diese Tiere ihre Placenten fressen, um das Jungtier aus seinen Hüllen zu befreien.

Neuweiler (1936) hat die auf Grund früherer Untersuchungen aufgestellte These, daß die Placenta ein Depot an Vitamin C enthalte, das dem Foeten zur Verfügung stehe, weiter verfolgt und durch neue Versuchsergebnisse belegt. Diese Versuchsergebnisse zeigten, daß die Placenta in den ersten Monaten doch mehr Vitamin C zu enthalten scheint als in den späteren Monaten der Schwangerschaft. Die histologischen Untersuchungen zeigten, daß das Vitamin C hauptsächlich im Zottensyncytium gespeichert wird.

Tonutti und Plate (1937) konnten mittels der 20 untersuchten Placentaschnitte zeigen, daß Vitamin C an den Golgi-Apparat gebunden ist. Bemerkenswert ist, daß der Golgi-Apparat, der sonst nur durch komplizierte und langwierige Fixierungs- und Färbungsverfahren histologisch darstellbar ist, hier durch die einfache Vitamin-C-Reaktion sichtbar wird. Diese Befunde am Golgi-Apparat gelten nur für Stroma und Syncytium. Bei Wöchnerinnen, die Vitamin-C-Injektionen kurz vor der Geburt bekamen, waren die mit Vitamin C beladenen Golgi-Körper stark vergrößert. Bei Vitamin-C-armer Kost waren die Golgi-Strukturen schwach. Hinsichtlich der Speicherung des Vitamin C in Teilen der Placenta wurde mehrfach festgestellt, daß nach Injektionen von Vitamin C die Decidua-Zellen stark aufgeladen waren; demgemäß sind nur diese als Depot für das Vitamin C anzusprechen. Es wird weiter angenommen, daß das Vitamin C in den Decidua-Zellen an eine Trägersubstanz unbekannter Struktur gebunden ist, die das Vitamin vor Zersetzung schützt (die Ergebnisse sind durch zahlreiche Photos illustriert).

Moler und Christensen (1940) untersuchten eine reife Placenta eines Schimpansenweibchens auf ihren Vitamin-C-Gehalt. Sie fanden eine Konzentration von 15,3 mg%. Die Untersuchungen an menschlichen Placenten zeigten, daß der Ascorbinsäuregehalt zwischen 7,3 und 14,1 mg% lag. Ferner stellten sie fest, daß im Nabelschnurblut eine höhere Vitamin-C Konzentration vorhanden ist als im Colostrum und in diesem wiederum eine höhere als im mütterlichen Blut. Dadurch ist sicher anzunehmen, daß die Placenta das Vitamin C durchläßt.

Die Untersuchungen von Nicora und Guiseppe (1940) an menschlichen Placenten zeigten, daß der Vitamin-C-Gehalt der Placenta der Entwicklung der Frucht direkt proportional ist. Ferner konnten sie feststellen, daß der durchschnittliche Wert des Vitamin-C-Gehaltes 5,41 mg% beträgt. Die höchsten Zahlen fanden sich bei den Frauen, die im Alter der größten Fertilität (20-35 Jahre) waren, und welche die besten Ernährungsbedingungen aufwiesen. Bei Vielgebärenden sind die Vitamin-C-Werte in der Placenta etwas herabgesetzt. Im Gegensatz zu Neuweiler (1936) zeigten Nicora und Guiseppe, daß gegen Ende der Gravidität der Vitamin-C-Gehalt die höchsten Werte, und in den ersten Monaten die mittleren Werte aufweist. Außerdem erwähnten sie, daß, je größer die Frucht ist, um so höher auch der Vitamin-C-Gehalt der Placenta ist. Bei intrauterinem Absterben der Frucht geht der Gehalt der Placenta an Vitamin C erheblich zurück.

Da der Vitamin-C-Gehalt des mütterlichen Blutes und der Placenta eine Bedeutung hinsichtlich der Entwicklung des Foeten hat, muß eine schwangere Mutter mit genügend Vitamin C versorgt werden.

4. Vitamin D₂

Roberto Dicio, Veri Alamanni (1956) glauben, daß Vitamin D₂ fast 100 %ig die Placentarschranke überschreitet, aber infolge des hohen Bedarfs beim Kinde ist es nicht in einer der Mutter entsprechenden Konzentration nachweisbar (i. v. Zufuhr bei der Mutter).

5. Vitamin E

Von Roberto Dicio (1956) wurde rechnerisch dargelegt, daß das Vitamin E 88 - 100 %ig (also fast vollständig) durch die Placenta hindurchgeht.

Da die Placenta für sämtliche Vitamine permeabel ist, muß die schwangere Mutter mit vitaminreicher Ernährung versorgt werden.

DIE PLACENTARE ÜBERTRAGUNG VON

1. Erythrocyten,
2. Toxinen,
3. Antitoxinen,
4. Heterogenen Seren,
5. Gruppenspezifische Beziehungen zwischen Mutter und Foet.

1. Über die placentare Übertragung von Erythrocyten von der Mutter zum Foeten und umgekehrt haben William, Mengert und andere (1954) auf Grund ihrer Untersuchungen Folgendes mitgeteilt:

Die Spendepersonen mit der Blutgruppe 0 wurden erst mit F⁵⁹ in der Menge von 1 μ C/Kg. K. Gewicht i. v. injiziert. Zehn Tage nach dieser Behandlung erfolgten die Blutentnahmen. Die gewaschenen Blutkörperchen aus dem ungerinnbar gemachten Spenderblut wurden in den Kreislauf schwangerer Frauen 13 Minuten bis 10 Tage vor der Entbindung injiziert. Es wurden 25 Rh-positive Gravide am Ende der Zeit und 4 Rh-positive Frühschwangere im Versuch behandelt. In 25 von 29 Fällen konnten William und Mengert die Radioaktivität auch im foetalen Blut nachweisen; damit nehmen sie an, daß die Erythrocyten die Placentarschranke passieren.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde bei zwei Schwangeren kurz vor dem Geburtstermin Blut von Spendern mit Anlage zur Sichelzellenanämie injiziert.

Nach entsprechender technischer Behandlung waren im Ausstrich des foetalen Blutes Sichelzellen nachzuweisen. Naeslund injizierte Elyptocyten in den Kreislauf der graviden Mutter und konnte ebenfalls die Elyptocyten im foetalen Blut feststellen. Diese Ergebnisse lassen die Durchlässigkeit der Placenta für Erythrocyten mit Sicherheit annehmen.

Auch die Untersuchungen von Bickenbach und Kievel sprechen dafür, daß bei Erythroblastose Neugeborener eine Sensibilisierung der Mutter durch Übertritt foetaler roter Blutkörperchen aus den Zottengefäßen in den intravillösen Raum möglich ist (1950).

2. Die placentare Übertragung von Toxinen

Um die Frage zu beantworten, ob die Placenta Toxine hindurchläßt, haben Larrier, Roman und Grassert (1947) folgende Untersuchungen gemacht:

Den Muttertieren (Kaninchen und Meerschweinchen) wurden unmittelbar vor dem Wurf gewaltige Mengen echten Toxins injiziert. Darauf wurden das Blut der Mutter und das Blut der durch Kaiserschnitt entbundenen Foeten auf Toxin-gehalt geprüft. In diesen Versuchen erwies sich die Kaninchenplacenta als dem Toxin gegenüber völlig undurchlässig, während die Meerschweinchenplacenta bei hohen Toxindosen Spuren hindurchtreten ließ. Gegen Diphterietoxin bestand bei beiden völlige Undurchlässigkeit.

3. Über die placentare Übertragung von Antitoxinen

Zu dieser Frage können wir einige Untersuchungen von verschiedenen Autoren anführen.

Angelo Chieffi (1937) stellte fest, daß die menschliche Placenta für Staphylokokken-Antitoxin durchlässig ist.

Carl Ten Broeck und Bauer (1923) haben hinsichtlich der placentaren Übertragung von Antitoxin sechs Wöchnerinnen untersucht. Sie stellten zunächst fest, daß Menschen, die Tetanusbazillen mit dem Stuhl ausscheiden, Antitoxin im Serum haben. Es zeigte sich, daß von sechs untersuchten Wöchnerinnen fünf das Tetanusantitoxin im Blut hatten. Bei den fünf Kindern, deren Mütter das Tetanusantitoxin im Blut trugen, war im Serum des Nabelschnurblutes das Tetanusantitoxin ebenfalls nachweisbar, und der Antitoxingehalt der Kinder war sogar der gleiche wie derjenige der Mütter. Diese Seren konnten mindestens fünf und höchstens 25 kleinste Gift Dosen neutralisieren. Demnach können wir

annehmen, daß die Antikörper durch die Placenta hindurchgehen, d. h. die Immunität gegen Tetanus kann durch Impfung der Mutter mit Tetanusantitoxin auf den Foeten übertragen werden. Dies ist eine passive Immunität, die bis mindestens zwei Monate nach der Geburt bestehen bleibt. Niemals gelang es beim Tierversuch, auch nicht mit größten Dosen, eine aktive Immunität beim Foeten zu erzeugen.

Larrier, Roman und Grassert (1947) konnten auf Grund ihrer Versuche an Muttertieren (Kaninchen und Meerschweinchen) feststellen, daß sich im foetalen Blut die Antikörper nachweisen ließen, wenn die betreffenden Muttertiere mit antikörperhaltigen Seren gespritzt worden waren.

Auch Rupp (1930) hat über die Durchlässigkeit der Placenta und Eihäute für Antigene und Antikörper auf Grund seiner eigenen Untersuchungen Folgendes festgestellt:

Um die Lebensvorgänge der Placenta richtig zu beobachten, hat er alle Versuche - außer an den Eihäuten - am lebenden schwangeren Organismus durchgeführt, und zwar am Kaninchen, das mit dem Menschen gleiche Placentaverhältnisse hat. Er fand, daß Normalantikörper beim Menschen durch die Placenta hindurchgehen. Für Antigene ist die Placenta undurchlässig, so daß ein Foet im Uterus nur passiv immunisiert werden kann, soweit die Placentarschranke intakt ist. Die Durchlässigkeit der Placenta ist direkt von der Molekulargröße der in Frage kommenden Substanzen abhängig. Von den Eihäuten ist nur das placentare Amnion für Antikörper durchlässig.

Baueck (1928) teilte Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Placenta für Hämolsine mit, die er an 35 weißen Ratten gemacht hat. Die verwendeten Tiere waren 14 bis 19 Tage trächtig. In den weißen Ratten wurde Immuns Serum-Hämolsin durch die Meerschweinchenblutzufuhr erzeugt. Zahlreiche Tabellen über die Ergebnisse zeigten Folgendes:

Wenn die Hämolsine, die in den weißen Ratten gegen die Blutzellen der Meerschweinchen gebildet worden waren, den 14 bis 19 Tage alten Foeten von weißen Ratten eingespritzt werden, gehen diese vom Foeten auf die Mutter nicht in Form von Hämolsinen über. Es ist gleichgültig, ob die Foeten leben oder nicht. Wenn die in der Ratte gegen Meerschweinchenblutzellen gebildeten Hämolsine 14 bis 19 Tage alten Foeten eingespritzt werden, findet man im mütterlichen Blut eine die Hämolyse aufhaltende oder verhütende Substanz, etwa in der Art eines Antihämolsin. Daraus können wir den Schluß ziehen, daß Foeten Hämolsine bilden können. Die Placenta der weißen Ratten wirkt hier für die Hämolsine als Barriere, nicht etwa als Membran. Die Placenta

ändert entweder die charakteristische Wirkungsweise dieser Körper, oder es wird in ihm ein Antikörper (oder ein neutralisierender Stoff) gebildet, dessen Überschuß in den mütterlichen Kreislauf übergeht.

4. Jetzt kommen wir zur placentaren Übertragung von heterogenen Seren. Um das Verhalten der Placenta gegenüber fremden Seren zu prüfen, haben Nattan, Larrier und Richard (1929) folgende Versuche gemacht:

Schwangere Meerschweinchen wurden am 40. bis 50. Graviditätstage mit 2 ccm Pferdeserum intracardinal oder subkutan gespritzt. Die Foeten wurden unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen gewonnen, und es wurde der Versuch gemacht, in ihrem Blut Pferdeserum nachzuweisen. Unter Einhaltung verschiedener Versuchsbedingungen gelang es, im foetalen Blut das Pferdeserum festzustellen, wenn die schwangere Mutter 24 Stunden oder länger mit Pferdeserum vorbehandelt war. Bei kürzeren Behandlungen war die Reaktion negativ. Im allgemeinen passierte das konzentrierte heterogene Serum die Placenta, einmal allerdings auch in der Verdünnung 1/10 und 1/100. Die übergetretene Menge Pferdeserum war in allen Fällen nur eine ganz minimale, und der Übertritt erfolgte auch nur sehr langsam.

5. Die gruppenspezifischen Beziehungen zwischen Mutter und Foet

Hirsfeld und Zborovski (1925) beschäftigten sich mit der Frage, auf welche Weise sich eine gruppenspezifisch fremde Mutter mit dem Foeten serologisch vertragen kann. Sie bestimmten im Nabelschnur- und Retroplacentarblut, zu welcher Blutgruppe Mutter bzw. Foet gehören. Durch diese Bestimmungen wurde das Blut der Mutter von dem des Foeten unterschieden, falls die beiden ungleiche Blutgruppen hatten. Falls die Gruppe des Foeten und die der Mutter dieselbe war, wurde die Untersuchung durch Titrierung der Seren vorgenommen. Nabelschnurblut und Retroplacentarblut wurden getrennt entnommen. Das Serum der Mutter und des Foeten wurde gleichzeitig und mit derselben Blutaufschwemmung geprüft. Die Ergebnisse zeigen, daß der serologische Kontakt in bezug auf Isoantikörper zwischen Mutter und Foet existiert, und daß die Placenta die Isoantikörper durchläßt.

Insgesamt wurden 250 Fälle (jeweils Mutter und Foet) auf Durchlässigkeit der Placenta für Isoantikörper, Hämolysine und Typhusagglutinine untersucht.

Es zeigte sich, daß der Übergang der Isoantikörper von der Mutter auf den Foet

bei verschiedenen Gruppen quantitativ verschieden ist.

Tabelle II

Gruppe der Mutter	Gruppe des Foeten	Durchlässigkeit der Placenta für Isoantikörper zum Foeten
0	0	90 %
B	B	22 %
A	A	fast undurchlässig

Sie bewiesen ferner, daß die Durchlässigkeit der Placenta für Isoantikörper, Hämolysine und Typhusagglutinine keineswegs gleiche Werte ergab; denn manchmal wurden die Isoantikörper durchgelassen, Hämolysine aufgehalten, ein anderes Mal wurden im Nabelschnurblut Hämolysine gefunden, während die Isoantikörper der Mutter fehlten. Ferner fiel auf, daß die Isoantikörper bei heterospezifischer Schwangerschaft (Entwicklung des Foeten in der Mutter einer anderen Gruppe) sehr oft im retroplacentaren Blut fehlten oder verminder waren. Hirsfeld und Zoborovski konnten weiter feststellen, daß oft diejenigen Isoantikörper im retroplacentaren Blut fehlten, die dem Foeten hätten schaden können. Es wurde auch geprüft, ob die Entwicklung in einer serologisch fremden Mutter Nachteile für den Foeten nach sich zieht. Zusammenstellungen der Gewichte von Neugeborenen ergaben, daß die Entwicklung der Kinder 0 in Müttern 0 und der Kinder A in Müttern A günstigere Gewichtsverhältnisse zeigten als die Entwicklung in Müttern fremder Gruppen.

Um die Frage zu beantworten, ob die Blutgruppen der Mutter und des Foeten nach der Gesetzmäßigkeit des Auftretens von Agglutininen im Nabelschnurblut eine Rolle spielt, hat Kaboth (1929) auf Grund seiner Untersuchungen Folgendes mitgeteilt:

Es bleibt der Agglutininübergang bei den Gruppenkombinationen A:B, B:A, A:AB und B:AB aus (der erste Wert zeigt die Blutgruppe der Mutter, der zweite die des Foeten). Es ist also offenbar, daß die Placenta eine elektive Durchlässigkeit für die Blutgruppenantikörper hat.

Aus diesen Gründen erscheint die Berücksichtigung serologischer Gesichtspunkte in der Geburtshilfe von großer Bedeutung.

DIE ÜBERTRAGUNG EINIGER INFektionsKRANKHEITEN DURCH DIE PLACENTA

1. Tuberkulose

Eine Übertragung von Tuberkulose mit Samen- oder Eizellen ist theoretisch möglich. Außerdem besteht die Möglichkeit für deplacentare Infektion der Frucht, hämatogene Infektion durch Nabelvenenblut oder Infektion durch bazillenhaltiges Fruchtwasser (Verschlucken, Aspiration).

Die Frage der placentaren Durchlässigkeit für das tuberkulöse Bazillus ist in der Literatur vielseitig erörtert worden. Zwei gegensätzliche Anschauungen stehen sich gegenüber. Der Grund der verschiedenartigen Einstellung der Autoren dürfte in den jeweils andersgearteten Versuchsanordnungen zu suchen sein.

Conheim (1929) hat kategorisch jedes Durchwandern von Tbc-Bazillen durch die Placenta abgelehnt, dagegen ist es Schmorl gelungen, die Möglichkeit einer Tbc-Läsion der Placenta nachzuweisen. Durch die auf biologischem Wege erhärtete Feststellung, daß eine filtrierbare Form des Tbc-Bazillus tatsächlich vorhanden ist, wurde die Überzeugung erschüttert, daß die Placenta ein unüberwindliches Filter darstellt. Auch Calmette vertritt auf Grund seiner eigenen Versuche die gleiche Meinung.

Angelo Migliavacca (1931) hat an Meerschweinchen-Muttertieren über die Durchlässigkeit der Placenta gegenüber dem tuberkulösen Ultravirus einige Experimente gemacht. Die im Versuch verwendeten Tiere befanden sich alle im Zustand mehr oder weniger weit vorangeschrittener Schwangerschaft, als an ihnen die Impfung mit 1 ccm des Filtrats vorgenommen wurde. Als Impfstoff wurden Filtrate von sicher bazillenhaltigen Phthisikersputum und von Pleuraexudation, die ebenfalls auf ihren Bazillengehalt geprüft war, verwendet. Bei den Muttertieren konnten wohl in anderen Organen (Lunge, Blut, Lymphknoten usw.) unter dem Mikroskop deutliche Veränderungen nachgewiesen werden, niemals aber in der Placenta selbst. Von sämtlichen Tieren der drei nachfolgenden Generationen zeigten ganz wenige beachtenswerte pathologische und bakteriologische Veränderungen. Ganz vereinzelt wurden spärliche säurefeste Granula und einige säurefeste Stäbchen festgestellt. Damit kann angenommen werden, daß die Placenta für den Tbc-Bazillus ein Filter darstellt.

Giuseppe Madruzzo (1929) spritzte vier gravide Meerschweinchen mit der Aufschwemmung einer Tbc-Bazillenkultur. Die Folgen waren vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft und Totgeburten. Ebenso verhielten sich vier von

sechs Meerschweinchenmüttern, die mit durch Filterpapier filtriertem tuberkulösem Sputum gespritzt worden waren. Die lebend geborenen Jungtiere starben in den ersten zwei Monaten.

In weiteren Versuchsreihen injizierte er acht graviden Meerschweinchen das fünffach verdünnte tuberkulöse Sputumfiltrat, das durch Chamberland 3 geliefert worden war. Bei sechs dieser Tiere trat Abort ein. Die Jungtiere dieser Meerschweinchen waren entweder tot oder wenig lebensfähig.

Weiter wurden acht gravide Meerschweinchen mit auf 1:15 verdünntem Filtrat gespritzt. Nur bei drei dieser Tiere erfolgten Aborte.

Die Untersuchungen der toten oder getöteten Jungtiere ergaben eine deutliche Hyperämie in vielen Lymphdrüsen mit Bindegewebsvermehrung und Verminderung der Keimzentren und ähnliche Veränderungen in der Milz. In Lunge und Leber waren kleinzellige Infiltrierungen nachweisbar. Säurefeste Stäbchen konnten mit der Ziehl-Neelsen-Färbung nicht gefunden werden. Die histologischen Veränderungen waren bei den Foeten von derselben Art wie die der Meerschweinchen, die mit Tbc-Bazillen oder mit Filtraten gespritzt wurden. Diese Experimente lassen den Schluß zu, daß die Placenta die Tbc-Bazillen nicht passieren läßt, wohl aber etwas, das bei den Foeten die beschriebenen histologischen Veränderungen hervorruft.

Über die transplacentare Passage des filtrablen Virus hat Angelo Migliavacca (1929) an Meerschweinchen folgende Untersuchungen gemacht. Das mikroskopisch keimfreie Filtrat von tuberkulösem Auswurf und von pleuritischen Infiltraten injizierte er den Meerschweinchenmüttern subkutan. Makroskopisch fand er in einigen Fällen eine geringe Vergrößerung der Lymphdrüsen. Mit der Ziehl-Neelsen-Färbung gelang dagegen in verschiedenen Organen der Muttertiere und der Foeten und auch in der Placenta der Nachweis von kleinsten säurefesten Granula. Diese säurefesten Granula befanden sich zumeist intracellulär in Epitheloidzellen. In den Lungen der Tiere beider Generationen fanden sich verstreut Epitheloid- und Plasmazellen, ferner Eosinophile und perivaskuläre Lymphocyten. Ähnliche Veränderungen bestanden in den Lymphdrüsen, während die Placenta histologisch unverändert war. Durch diese Befunde können wir annehmen, daß die Übertragung des filtrablen tuberkulösen Virus durch die normale Placenta möglich ist.

Palacios, Casta, Nicanor und Migwell (1934) teilten auf Grund ihrer Beobachtungen mit, daß die Placenta für das Ultravirus durchlässig ist. Sie beobachteten 24 Kranke und kamen zu dem Ergebnis, daß es eine transplacentare Über-

tragung des Ultravirus gibt. Es kommt ebenso eine Infizierung der amniotischen Flüssigkeit bei gesunder Placenta wie umgekehrt eine Infizierung der Placenta ohne Beteiligung der amniotischen Flüssigkeit vor.

Weitere Versuche von Donato Consoli (1929) sind hier erwähnenswert: Durch Einleitung des künstlichen Abortes bei tuberkulösen Müttern erhielt er acht Foeten. Von diesen acht Foeten wurden Organextrakte nach der Methode von Calmette gewonnen, infiltriert und den Meerschweinchen injiziert. Länger als drei Monate nach der Impfung ergab die Autopsie der Tiere in sieben Fällen entweder keinen Befund oder histologische Reaktionserscheinungen des Reticuloendothels der Lymphdrüsen, Hyperämie und Lymphocyteninfiltrate in der Leber. In diesen Organen ließen sich nie säurefeste Stäbchen nachweisen. Der filtrierte Organextrakt des Foeten derjenigen Frau, deren Schwester einen Lungenbefund aufwies und die schon eine Nephrektomie wegen Nieren-Tbc durchgemacht hatte, verursachte dagegen bei den Meerschweinchen eine fibrinöse Peritonitis, Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen und Kongestion der Leber und Milz. Histologisch bestand eine deutliche Wucherung der retikuloendothelialen Elemente in diesen Organen und diffuse Leukocyteninfiltration. In den mesenterialen Drüsen gelang der Nachweis säurefester Stäbchen einzeln und in Gruppen.

James R. McCord (1930) berichtete Folgendes: Eine farbige 28jährige Frau wurde 12 Stunden vor dem Tode spontan von einem 2350 g schweren Mädchen entbunden. Das Mädchen starb nach 30 Tagen (Gewicht 1795 g). Diese Frau hatte eine Schwester mit Lungen- und Darmtuberkulose. Bei der Sektion des Kindes fand man keine Tuberkulose der Lungen, des Magendarmkanals und der Meningen, dagegen eine ausgedehnte Tuberkulose der Leber und noch mehr der Milz mit zahlreichen Tuberkelbazillen. Auch in der Placenta fand sich eine ausgebreitete Tuberkulose mit zahlreichen Tuberkelbazillen in den Zotten.

Aus diesem Fall können wir vermuten, daß ein direkter Übergang der Tuberkulose von der Mutter auf das Kind möglich ist.

2. Malaria

Sie ist die verbreitetste infektiöse Tropenkrankheit, aber sie kommt auch in den Subtropen und vereinzelt in nördlichen Ländern vor. Die Plasmodien werden durch die Anophelesmücke übertragen.

Ob diese Krankheit von der Mutter zum Foeten durch die Placenta übertragen

wird, hat große praktische Bedeutung.

Thomard-Neumann (1932) berichtete, daß neben Milz, Leber und Knochenmark auch die Placenta als ein temporäres Speicherorgan der Plasmodien eine beträchtliche Rolle spielt. Die von ihm beobachteten Fälle sprechen dafür, daß sogar vor der Schwangerschaft erworbene, behandelte Malariainfektion im Latenzstadium auf die Placenta übertreten kann. Die Übertragung der Malaria auf den Foeten kommt in seltenen Fällen vor.

Clark fand die inneren Organe eines totgeborenen Foeten, dessen Mutter während der Geburt an Malaria gestorben war, in einem Zustand trüber Schwellung, wie man sie bei Todesfällen nach akuten Infektionskrankheiten findet. Daneben fand sich ein dem Malariapigment ähnlicher Farbstoff.

Blacklock und Gordon konnten bei abgestorbenen Foeten in 36 % Tropicplasmodien in der Placenta nachweisen. Van Nilson fand bei sechs von acht untersuchten totgeborenen oder kurz nach der Geburt gestorbenen Kindern Plasmodien in der Milz.

Nach den Beobachtungen von 28 Fällen in der Türkei stellten A. Eckstein und seine Mitarbeiter (1949) fest, daß es bei Malaria eine Übertragung im Mutterleib mit Sicherheit gibt. Dies wurde von Le van Hung (1951) bestärkt, als er auf Grund seiner Untersuchungen über erstaunliche Häufigkeit konnataler Malaria berichtete.

Es ist offenbar, daß in den allermeisten Fällen die Placenta einen sehr wirksamen Schutz für das Kind bietet. Wie trotzdem eine Malaria-Übertragung durch die Placenta zum Foeten vor sich geht, ist unerklärlich. Daß die Placenta als Schutz für das Kind dient, wurde durch die Mitteilung von Covell (1950) bestätigt. Trotz intensiver Infektion des mütterlichen Anteils der Placenta und der feinen Verteilung des Pigments, das sich auch in den Monocyten fand, war der foetale Placentaranteil und das Blut des Neugeborenen frei von Parasiten. Clark beobachtete die Placenten, die von sehr stark infizierten Müttern stammten, als anatomisch normal. Damit ist es unwahrscheinlich, daß die Placenta den Boden für das Übertreten der Plasmodien in das foetale Blut schaffen kann.

Da aber Erkrankungen der Placenta, die zu herdförmigen Gewebsschädigungen führen, nicht selten sind, genügen unter Umständen solche Schädigungen, um einigen Plasmodien den Übertritt in das foetale Blut zu ermöglichen. Dies kann als Erklärung zur Frage des Plasmodientransportes durch die Placenta dienen.

3. Flecktyphus

S. Ratner und Katljer (1931) berichteten über einen Fall, wo der Foet sich während der gesamten Inkubationszeit im Leibe der flecktyphuskranken Mutter befand, und nach der Geburt sowohl klinisch als auch serologisch vollkommen gesund gefunden wurde. Damit kann man annehmen, daß die Placenta den Flecktyphuserreger nicht hindurchläßt.

4. Ektomelia infektiösa

Die Erkrankung ist eine für weiße Mäuse spezifische, die in einem Ödem mit nachfolgender Nekrose der Hinterbeine besteht. Gewöhnlich ist auch Leber und Milz der Tiere von der Krankheit mit ergriffen.

Wylegshanin (1935) injizierte den weißen schwangeren Mäusen das Virus der Ektomelia infektiösa in die Haut der Hinterbeine. Nach etwa sechs bis sieben Tagen wurden die Mäuse getötet und Herzblut, Leber, Milz, Hirn, Placenta, Foeten und Fruchtwasser auf Vorhandensein des Virus untersucht. Die Untersuchung geschah durch Weiterimpfung auf andere Tiere. Es ergab sich, daß die Placenta stets große Mengen des Virus enthielt. In der Regel ging es nicht auf die Foeten und das Fruchtwasser über. Wylegshanin teilt weiter mit, daß bei schwerer und langdauernder Erkrankung zunächst nekrotische Veränderungen an der Placenta auftraten, so daß damit auch Foeten und Fruchtwasser infiziert wurden.

5. Echinococcusverseuchung

P. Delitale und E. M. Addis (1937) teilten auf Grund ihrer Experimente bei graviden Schafen mit, daß die Echinococcusverseuchung beim Foeten während des intrauterinen Lebens erfolgen kann.

PERMEABILITÄT DER PLACENTA FÜR VERSCHIEDENE ANTIBIOTICA

David Charles (1954) untersuchte die Placentarpassage verschiedener Antibiotica beim Menschen. Die klinisch bakteriologischen Versuche wurden so durchgeführt, daß

Penicillin (I) 1 Mill. I. E.
Streptomycin (II) 1,0 g
Chloramphenical (III) 500 mg
Aureomycin (IV) 500 mg
Terramycin (V) 500 mg

einzelnen im Abstand von 2 bis 6 Stunden vor Blasensprung gegeben wurden. Zum Zeitpunkt der Blasensprungung wurde Fruchtwasser und mütterliches Blut entnommen, nach der Geburt wurden Fruchtwasser, mütterliches Blut und ein Rachenabstrich des Neugeborenen untersucht. Beim Kaiserschnitt wurde in einer bestimmten Zeit vor der Operation eines der genannten Antibiotica verwandt und während der Operation Fruchtwasser, mütterliches Blut und Nabelschnurblut zur Untersuchung entnommen. Nach der Entbindung wurden dann die Untersuchungen ausgeführt. Die Antibioticatestung geschah in verschiedenen Kulturmedien in Gegenwart eines Teststammes. Es konnte festgestellt werden, daß (I) die Placenta in therapeutisch ausreichenden Mengen passiert und im Fruchtwasser sowie im Nabelschnurblut in therapeutisch ausreichenden Konzentrationen vorhanden war. Die Konzentration von (I) ist im Fruchtwasser noch hoch, wenn der (I)-Spiegel im mütterlichen Serum bereits abgesunken ist. Dies wird damit erklärt, daß Penicillin schnell durch die fötale Niere in das Fruchtwasser ausgeschieden wird. Nach (I)-Gabe konnten aus dem Rachenabstrich des Neugeborenen keine Keime isoliert werden. Der Übertritt von (II), (III), (IV) und (V) auf den fötalen Organismus wurde in ausreichenden Konzentrationen festgestellt. Im Fruchtwasser konnten nur sehr geringe Mengen dieser Antibiotica aufgefunden werden.

Um die Frage beantworten zu können, ob beim Foeten eine therapeutische Konzentration des Antibioticums Chloramphenical (Präparat Syntomycin R) erzielt werden kann, hat Nello Garra (1953) dieses Mittel sechs Kreißenden in Dosen von 1,5 bis 6 g gegeben. Die Dosis wurde fraktioniert verabfolgt. Zu Beginn erhielten die Kreißenden 2 Kapseln zu 0,25 g, dann alle 3 Stunden eine Kapsel bis zur Geburt. Die Blutspiegel wurden bei Müttern und Foeten bestimmt. Es zeigte sich, daß bei der Mutter in der Zeitspanne von 4 bis 48 Stunden nach Beginn der Gabe von Chloramphenical eine Blutkonzentration von 6 bis 26 /ccm und beim Foeten im Nabelschnurblut eine Konzentration von 5 bis 9 /ccm un-

mittelbar nach der Geburt vorhanden war. Somit konnte festgestellt werden, daß der kindliche Blutspiegel zwar niedriger als der der Mutter war, daß er aber für einen therapeutischen Effekt ausreicht. Irgendwelche Schädigungen der Mutter oder des Kindes wurden nicht beobachtet.

Oxytetracyclin und Tetracyclin: V. Alamanni (1956) hat bei 135 Frauen während der Geburt den Durchtritt von Oxytetracyclin und Tetracyclin (Tetracyclin und Tetracyn der Firma Pfizer) durch die Placenta vergleichend untersucht. Beide Präparate wurden Gruppen von primiparen, pluriparen und nephropathischen Gebärenden auf vielerlei Weise zugeführt. Es wurden im mütterlichen Blut, im foetalen Blut und im Fruchtwasser in allen Patientengruppen ausreichende Konzentrationen der Antibiotica gefunden. Bei 83,3 % der untersuchten Frauen war der Antibioticumspiegel bei Gaben von Oxytetracyclin höher und länger erhalten als bei Gaben von Tetracyclin. Die primiparen zeigten im Vergleich zu den multiparen und nephropathischen Frauen einen höheren und verlängerten Antibioticumspiegel.

Penicillin: Theo Rospe (1953) hat auf Grund seiner Untersuchungen an 30 geburtshilflichen Fällen über den Durchtritt des Penicillins durch die menschliche Placenta Folgendes berichtet:

Im Kreißsaal wurde den Frauen 65 bis 900 Minuten vor der Entbindung 400.000 E. Aquacillin Bayer i. m. injiziert. Nach der Abnabelung, also unmittelbar nach der Geburt, wurde der Penicillin-Serum-Spiegel bei Mutter und Kind bestimmt, und die erhaltenen Werte zeitlich geordnet. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß nach 1 bis 1 1/2 Stunden der absolute Höchstwert der Penicillin-Konzentration auch beim Neugeborenen zurückging. Zu einem Konzentrationsausgleich zwischen Mutter und Kind kommt es normalerweise nicht. Der kindliche Penicillin-Serum-Spiegel bleibt stets etwas niedriger. Penicillin scheint nach den Diffusionsgesetzen die Placenta zu passieren und von der Größe der Placenta selbst abhängig zu sein. Die Ausscheidung erfolgt sehr rasch durch die kindlichen Nieren, daher ist die Konzentration des Penicillins vorübergehend oft im Fruchtwasser höher als im kindlichen Blut.

Hans Friz und Elisabeth Meuren (1953) untersuchten den Übertritt des Penicillins in das Fruchtwasser. Gesunden Gebärenden wurde am Ende der normalen Schwangerschaft jeweils einmalig 50.000 E. Penicillin i. m. injiziert und in verschiedenen Zeitintervallen Fruchtwasser durch Punktion ohne Blutbeimengung entnommen. Es wurde festgestellt, daß

1. in den ersten 60 Minuten nach der Injektion kein Penicillin in das Fruchtwasser übertrat,
2. innerhalb 1 bis 3 Stunden waren Spuren von Penicillin nachweisbar,
3. nach 3 Stunden waren sehr hohe Penicillin-Konzentrationen vorhanden,
4. nach 36 Stunden konnte Penicillin nicht mehr nachgewiesen werden.

Streptocid: Um festzustellen, ob Streptocid die menschliche Placenta passiert, hat V. Oulimer (1939) 18 Gebärenden zweimal je 0,6 g des Präparates in Abständen von 2 Stunden verabfolgt. Nach der Entbindung folgte die Untersuchung des Fruchtwassers und des Urins der Neugeborenen auf Gehalt an Streptocid. Die Ergebnisse zeigten, daß im Fruchtwasser in allen Fällen das Streptocid nachgewiesen werden konnte und auch im Harn der Neugeborenen, wo Spuren dieses Präparates noch nach 48 Stunden vorhanden waren. Bei der Verabreichung von Streptocid rubr. (i. m. und per os) konnte bei 26 Gebärenden das Chemotherapeutikum im Fruchtwasser überhaupt nicht, im Harn der Neugeborenen nur ausnahmsweise nachgewiesen werden. Dieses unterschiedliche Verhalten soll auf dem verschiedenen Molekulargewicht des angewandten Präparates beruhen.

Auf Grund dieser Arbeit können wir den Schluß ziehen, daß die Placenta für das Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Aureomycin, Terramycin, Oxytetracyclin, Tetracyclin und Streptocid durchlässig ist.

PLACENTARPASSAGE EINIGER NARKOTIKA

Um festzustellen, ob die bei der Betäubung während der Geburt angewendeten Narkotika die Placentarschranke passieren und so auch den Foeten schädigen können, werden wir über einige davon handelnde Arbeiten berichten. Türina (1936) hat hinsichtlich dieser Frage einige Versuche am Menschen durchgeführt. Das Blut aus der Nabelvene wurde bald nach der Geburt entnommen und auf die verabreichten Narkotika, wie z. B. Chloroform und Chloralhydrat, untersucht. Diese narkotischen Mittel wurden in der Muttermilch nachgewiesen. Chloral wurde schon 20 Minuten nach der peroralen Verabreichung im kindlichen Blut festgestellt. Auf alle Fälle zirkulieren alle diese Narkotika im kindlichen Blut, aber in minimalen Mengen.

Barbitursäurepräparate: Enrico Berutti (1936) hat die placentare Durchlässigkeit für Veronalnatrium, Dial, Luminalnatrium, Evipannatrium und Pernoctan geprüft. Er fand, daß die Placenta für alle diese Barbitursäure-Präparate durch-

lässig ist. Die Permeabilität wechselt je nach den verwendeten Präparaten und ist am größten für Luminal, am geringsten für Evipan. Kontinuierliche kleine tägliche Gaben dieser Arzneigruppe führen bei vorgeschrittener Schwangerschaft zum Abortus.

Thiobarbiturate: J. B. Kahn, D. B. Nicholson und N. S. Assali (1953) untersuchten an 20 Gebärenden den Übergang von Thiobarbitursäure auf den Foeten. Vor der Geburt wurde eine bestimmte Menge (durchschnittlich 4,85 mg:kg K. Gew.) gegeben, und die Geburt nach einer bestimmten Zeit durch Forceps beendet. Untersucht wurde das mütterliche Blut vor der Injektion und sofort nach der Abnabelung des Kindes sowie das zur gleichen Zeit entnommene Nabelschnurblut. Es zeigte sich, daß längstens 4 bis 5 Minuten nach der Injektion des Barbiturates bei der Mutter dieselbe Konzentration im kindlichen wie im mütterlichen Blut vorhanden war, und daß diese mindestens eine Stunde anhielt. Es wird erwähnt, daß sich der Barbitursäuregehalt im Blute des Kindes nicht unbedingt auf die Atmung auszuwirken braucht, so daß diese als Kriterium für die Barbitursäurewirkung beim Kinde nicht herangezogen werden kann. In den meisten Fällen finden sich aber Veränderungen im Elektrocephalogramm.

Meperdine: Virginia Apgar und J. J. Burns (1952) führten die quantitativen Bestimmungen über den Durchtritt für Demerol durch die Placenta in den kindlichen Kreislauf durch. Gesunde Gebärende erhielten Demerolgaben in Dosen von 50 bis 100 mg. i. m. oder i. v. während der Geburt. Die durchschnittliche Gesamtdosis betrug 175 mg; das Medikament wurde in der Zeit von 40 Minuten bis 3 1/2 Stunden vor der Entbindung appliziert. Kurz nach der Geburt wurde der Demerolgehalt gleichzeitig im mütterlichen und kindlichen Blut bestimmt. Aus der erstellten Tabelle geht hervor, daß Demerol die Placenta in erheblicher Konzentration passiert und daß das kindliche Blut durchschnittlich 77 % des Demerolgehaltes des mütterlichen Blutes enthält. Nur in einem der beobachteten Fälle konnte als Nebenwirkung eine Dämpfung des foetalen Atemzentrums festgestellt werden.

Thiopental: B. Franklin, McKechine und Gerrad Converse (1955) berichteten über Untersuchungen von Pentothal-Konzentrationen im mütterlichen und foetalen Blut an 15 in Pentothalnarkose gebärenden Frauen. Thiopental i. v. an Gebärende unmittelbar vor der Entbindung verabreicht durchwandert die Placentarschranke rasch und findet sich bereits nach 45 Sekunden im foetalen Blut. Der Konzentrationsausgleich ist nach drei Minuten erreicht. Mit wenigen Ausnahmen waren die so entbundenen Neugeborenen nicht narkotisiert. Hier scheint

die entgiftende Funktion der kindlichen Leber eine große Rolle zu spielen. Franklin, McKechine und Converse empfehlen die gefahrlose Verabreichung von Thiopental in kleinen Dosen während der letzten Minuten der Austreibungsperiode und zur Einleitung der Narkose bei Sectio Caesarea.

Muskelrelaxantien (Curarin und Flavedil): Hans Beck (1956) untersuchte den Harn von Neugeborenen, deren Mütter zur Narkose zum Kaiserschnitt Muskelrelaxantien erhalten hatten. Curarin und Flavedil werden durch die Niere ausgeschieden. Injiziert man den Harn von curarisierten Menschen weißen Mäusen, so zeigen diese Muskellähmungen, deren Ausmaß von der Dosierung und der Ausscheidungsfähigkeit der Niere abhängig ist. Der biologische Nachweis im foetalen Harn fiel in allen Fällen negativ aus. Der Nachweis bei den Kontrolltieren, denen mütterlicher Harn injiziert wurde, war in allen Fällen positiv. Dies kann uns als Beweis dienen, daß die Placenta die Muskelrelaxantien nicht hindurchläßt.

Placentarpassage von Guajakolglycerinäther (ausgearbeitet von H. Beck und R. Huber 1956).

Guajakolglycerinäther (GGÄ) findet Verwendung in der Geburtshilfe, z. B. bei abdominalen Schnittentbindungen zur Bauchdeckenentspannung, bei Zangenentbindungen zur Entspannung der Beckenbodenmuskulatur. Angriffspunkte sind die tonischen Skelettmuskelfasern. Beck und Huber konnten feststellen, daß nach intravenösen Gaben von GGÄ die spontanen Kindesbewegungen für 20 bis 40 Minuten sistieren, d. h. die kindliche Extremitätsmuskulatur wurde gelähmt. Das Medikament passiert also die Placenta und geht direkt in das foetale Blut über. Dieser Übergang kann bei bereits intrauterin geschädigten Foeten zu einer zusätzlichen Lähmung der auxillaren Atemmuskulatur führen. Bei Gebärenden fielen objektive Zeichen der Dyspnoe auf.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die in dem Zeitraum von 1931 (aber auch einige frühere Arbeiten) bis 1957 erschienene Literatur über die Durchlässigkeit der menschlichen Placenta wurde folgendermaßen zusammengefaßt:

1. Der Kohlenhydrattransport durch die Placenta.
2. Die Durchlässigkeit der Placenta für Eiweiße.
3. Lipiden- und Fettransport durch die Placenta.
4. Die Durchlässigkeit der Placenta für Hormone.
5. Vitamintransport durch die Placenta.
6. Übertragung von Erythrocyten, Toxinen, Antitoxinen und heterogenen Seren durch die Placenta.
7. Übertragung einiger infektiöser Krankheiten durch die Placenta.
8. Durchlässigkeit der Placenta für Narkotika und für der Mutter verabreichte Medikamente.

Die Placenta ist fähig, Kohlenhydrate abzubauen und sie in Form von Monosacchariden in das foetale Blut zu leiten. Die aktive Leistung der Placenta am Kohlenhydrattransport ist nicht sicher bewiesen. Man kann annehmen, daß die intravillösen Räume und Chorionzotten hemmend wirken; damit geht der Diffusionsvorgang langsamer vor sich.

Bickenbach und Rupp konnten einwandfrei zeigen, daß nicht nur Aminosäure, sondern auch die Polypeptide die Placenta passieren und daß die Passierfähigkeit der Eiweiße von der Größe der Moleküle abhängig ist.

Hinsichtlich der Art des Fett- und Lipoidtransportes müssen wir annehmen, daß die Placenta hier als trennende Membran eine Rolle spielt und daß der Übergang dieser Stoffe durch lebendige Zellen etwas anders vor sich geht als der der Glucose und der Aminosäuren.

Zur Frage des Hormontransportes durch die Placenta können wir Folgendes annehmen:

a) Der Mechanismus des Zuckerstoffwechsels im Foeten befindet sich in einem Zustand von Hyperinsulinismus; damit wird die Diffusion des mütterlichen Blutzuckers durch die Placenta erreicht.

b) Das Adrenalin passiert die Placenta von der Mutter zum Foeten und umgekehrt.

- c) Nach Schlossmann ist die Placenta nur für Tyroxin und nach Shukai auch für das eiweißgebundene Schilddrüsenhormon durchlässig.
- d) Für das Nebenschilddrüsenhormon ist die Placenta nach Schlossmann undurchlässig, nach Meredith ist es fraglich, ob Calcium oder wirklich das Hormon selbst die Placenta passiert.
- e) Im Hinblick auf Hypophysenhormone ist die Placenta für das Prolan B als undurchlässig, dagegen für das den Blutdruck beeinflussende und auf die Schilddrüse wirksame Hinterlappenhormon als durchlässig bewiesen.
- f) Beim Follikulin ist es fraglich, ob es von der Mutter stammt oder Produkt der Placenta ist.
- g) Für das männliche Sexualhormon ist die Placenta durchlässig.

Bezüglich der Frage des Vitamintransportes durch die Placenta können wir abschließend sagen, daß

- a) die Placenta das Carotin in Vitamin A wandeln kann und das Vitamin A durch Placenta hindurch in den foetalen Organismus übergeht,
- b) die Placenta sowohl durchlässig als auch Speicherungsorgan für das Vitamin B₁ ist,
- c) man im allgemeinen von Vitamin-C-Speicherung in der Placenta sprechen kann, und zwar wird es nach Neuweiler (1936) hauptsächlich im Zottensyncytium abgelagert. Nach Tonutti und Plate (1937) ist das Vitamin C in den Deciduazellen gespeichert und ist an eine Trägersubstanz unbekannter Struktur gebunden, die es vor Zersetzung schützt. Vitamin C wird von der Placenta durchgelassen;
- d) die Placenta für das Vitamin D₂ durchlässig ist;
- e) auch Vitamin E die Placenta 80 bis 100 %ig durchschreitet.

Über weitere interessante Gesichtspunkte sei noch Folgendes gesagt:

- a) Die Placenta ist für Erythrocyten mit Sicherheit als durchlässig bewiesen.
- b) Für Diphterietoxin ist die Kaninchen- und Meerschweinchenplacenta völlig undurchlässig. Bei hohen Toxindosen läßt die Meerschweinchenplacenta Spuren durch.
- c) Die antikörperhaltigen Seren gehen durch die Placenta hindurch, d. h. daß der Foet im Uterus passiv immunisiert wird. Die Durchlässigkeit der Placenta ist direkt von der Molekulargröße der in Frage kommenden Substanzen abhängig. Von den Eihäuten ist nur das Placental-Amnion für Antikörper durchlässig.

- d) Die Placenta der weißen Ratten wirkt für die Hämolytine als Barriere, nicht etwa als Membran.
- e) Die Meerschweinchen-Placenta weist eine minimale und sehr langsame Durchlässigkeit für das Pferdeserum auf.
- f) Die Placenta zeigt eine elektive Durchlässigkeit für die Blutgruppenantikörper. Denn der Agglutininübergang bei den Gruppenkombinationen A:B, B:A, A:AB und B:AB bleibt aus (der erste Wert zeigt die Blutgruppe der Mutter, der zweite die des Foeten).
- g) Es fehlen oft diejenigen Isoantikörper im retroplacentaren Blut, die dem Foeten schaden können.
- h) Die Entwicklung der Kinder 0 in Müttern 0 und der Kinder A in Müttern A zeigte günstigere Gewichtsverhältnisse als die Entwicklung in Müttern fremder Gruppen.

Hinsichtlich der Frage der Übertragung einiger infektiöser Krankheiten durch die Placenta sei Folgendes erwähnt:

- a) Die Placenta stellt für den Tbc-Bazillus ein Filter dar, läßt aber etwas passieren, das bei den Foeten die histologischen Veränderungen hervorruft.
- b) Die Übertragung des filtrablen tuberkulösen Bazillus ist durch die normale Placenta möglich.
- c) Nach dem von James McCord (1930) beobachteten Fall ist ein direkter Übergang der Tuberkulose von der Mutter auf das Kind möglich.

Malaria:

Unter Umständen können die Schädigungen der Placenta einigen Plasmodien den Übertritt ins foetale Blut ermöglichen.

Flecktyphus:

Für den Flecktyphuserreger ist die Placenta undurchlässig.

Ektomelia infektiosa (bei weißen Mäusen):

In der Regel geht das Virus dieser Krankheit nicht durch die Placenta, wohl aber bei schwerer und langdauernder Erkrankung.

Echinococcusverseuchung (beim Schaf):

Sie kann während des intrauterinen Lebens erfolgen.

Die Placenta ist für folgende, der Mutter verabreichte Antibiotika durchlässig: Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Aureomycin, Terramycin, Oxytetracyclin, Tetracyclin und Streptocid.

Das Isonikotinsäurehydrazid passiert die Placenta rasch und kann sogar toxische Werte beim Kinde erreichen.

Zur Frage, ob die während der Geburt angewandten Narkotika durch die Placenta zum Foeten gelangen, sei Folgendes erwähnt:

a) Chloroform und Chloralhydrat zirkulieren im kindlichen Blut, aber in minimalen Mengen.

b) Die Placenta ist für Veronalnatrium, Dial, Luminalnatrium, Evipannatrium und Pernoctan durchlässig, und zwar am stärksten für Luminal, am geringsten für Evipan. Für die Thiobarbiturate ist die Placenta permeabel. Der Barbitursäuregehalt im Blute des Kindes braucht sich nicht unbedingt auf das Atmungszentrum auszuwirken, obwohl in den meisten Fällen Veränderungen im Elektroencephalogramm zu beobachten sind.

c) Demerol passiert die Placenta in erheblichen Mengen.

d) Thiopental passiert die Placenta sehr rasch (in 45 Sekunden) und in großen Mengen. Da die kindliche Leber eine Entgiftungsrolle zu spielen scheint, ist die Verabreichung von Thiopental in kleinen Dosen während der letzten Minuten der Austreibungsperiode und zur Einleitung der Narkose bei Sectio Caesarea zu empfehlen.

e) Die Muskelrelaxantien - Curarin und Flavedil - läßt die Placenta nicht hindurch.

f) Der bei Sectio Caesarea zur Bauchdeckenentspannung verwendete Guakolglycerinäther (GGÄ) passiert die Placenta und bringt die kindliche Extremitätsmuskulatur für 20 bis 40 Minuten zum Stillstand. Er kann auch eine Lähmung der auxillaren Muskulatur beim Foeten hervorrufen, daher ist große Vorsicht bei Anwendung des GGÄ geboten.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abe, M. : Investigations of Placental ferments in various stages of Pregnancy. Jap. J. Obstetr. 14, S. 514 (1931)
- Abe, M. : Supplementary study on the permeability of carbohydrates in the human Placenta. Jap. J. Obstetr. 15, S. 289 (1932)
- Alamanni: Vergleichsuntersuchung über die Placentapassage von Oxytetracyclin und von Tetracyclin. Attualita Ostetr. e Ginecol. 2, S. 549 (1956)
- Allen: Amer. J. Physiol. 54, S. 451 (1921)
- Apgar, Virginia und Burns, J.J. : The transmission of Meperdine across the human Placenta. Amer. J. Obstetr. 64, S. 1368 (1952)
- Aron, Max: Über die Impermeabilität der Placenta für die auf die Schilddrüse wirksame prähypophysäre Substanz. C. r. Soc. Biol. Paris 103, S. 151 (1930)
- Aron: C. r. Soc. Biol. Paris 89, S. 189 (1923)
100, S. 844 (1929)
- Baueck: Studien über die Durchlässigkeit der Placenta bei der weißen Ratte, geprüft an ihrer Reaktion auf Hämolytine. Amer. Journ. of Anat. 41, Nr. 1, S. 1 (1928)
- Bauer, Runge und Hartmann: Zur Physiologie und Pharmakologie des Nabelschnurkreislaufes. Arch. Gynäk. 136, S. 319 (1929)
- Beck, Hans: Zur Frage der Placentarpassage der Muskelrelaxantien. Z. Geburtsh. 146, S. 253 (1926)
- Beck, H. und Huber, R. : Die Placentarpassage von Guajakolglycerinäther. Zbl. Gynäk. 78, S. 2053 (1956)
- Berutti, Enrico: Placentare Durchlässigkeit für Barbitursäurepräparate. Ginecologia (Torino) 2, S. 407 (1936)
- Bickenbach und Rupp: Die placentare Aufnahme von Eiweißbausteinen für die Frucht. Z. Geburtsh. 103, S. 107 (1932)
- Bickenbach und Rupp: Das Verhalten der Fette bei ihrem Durchtritt durch die Placenta. (Beitrag zur Physiologie der Placenta). Klin. Wschr. 1931 I S. 63 (1931)

- Bickenbach und Rupp: Die Rolle der Placenta bei der Eiweißaufnahme der Frucht. Arch. Gynäk. 144, S. 304 (1931)
- Bickenbach und Kievel: Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastose-placenta.
Archiv für Gynäkologie Bd. 177, S. 559 (1950)
- Blacklock und Gordon: Handbuch Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Band 6 (1954) S. 624
- Bohr: Scand. Arch. Physiol. (Berlin und Leipzig) 10, S. 413 (1900)
Scand. Arch. Physiol. (Berlin und Leipzig) 15, S. 23 (1904)
- Botella, Luisia: Über die Desaminisierungsfunktion der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 160, S. 467 (1936)
- Boyd, Eldon und Mathews: Die Rolle der Placenta für den Stoffwechsel des Kaninchenfetus. Biochem. J. 29, S. 985 (1935)
- Brandstrupp, E.: Über die Diffusion der Glukose und des Harnstoffes durch die Placenta.
Acta. Obstetr. Scand. (Stockh.) 8, S. 490 (1929)
Klin. Wschr. 7, S. 2340 (1928).
Acta. Obstetr. Scand. (Stockh.) 11, S. 85 (1931)
- Bromberg, Y. M., Salzberg M. und Brudermann: Placental transmission of isonicotinic acid hydrazide. Gynecologia (Basel) 140, S. 141 (1955)
- Brühl: Das Vorkommen von weiblichem Sexualhormon und Hypophysenvorderlappenhormon im Blute und Urin von Neugeborenen.
Klin. Wschr. 8, S. 1766 (1929)
- Budelmann: Z. exper. Med. 67, S. 731 (1929)
- Caffier: Vergleichende C-Vitaminbestimmungen in verschiedenen Placenten. Zbl. Gynäk. S. 1 (1936)
- Carlson: J. biol. chem. 17, S. 19 (1914)
Amer. J. Physiol. 36, S. 217 (1915)

- Carlson und Drennan: Amer. J. Physiol. 28, S. 391 (1911)
- Cattaneo, Luigi: Experimenteller Beitrag zur Durchlässigkeit der Placenta für fetale Hormone.
Ann. Obstetr. 53, S. 253 (1931)
- Chieffi, Angelo: Über die Übertragung der Staphylokokkenanatoxine von der Mutter durch das Placentarblut auf den Neugeborenen. Studi. Sasser. 15, S. 136 (1937)
- Clark: s. u. Placentare Malariainfektion, Kongenitale Malaria und Impfmalaria. Münch. med. Wschr. 1932 I, S. 382.
J. of physiol. 74, S. 391 (1932)
- Clementson, C. A. B.: The placental transfer of aminoacids in normal and toxemic pregnancy.
J. Obstetr. (Lond.) N. S. 61, S. 364 (1954)
- Consoli, Donato: Transplacentare Übertragung der Tuberkulose. Atti. Soc. ital. Ostetr. 27, S. 440 (1929)
- Corey: Amer. J. Physiol. 101, S. 304 (1932)
Ref. Ber. Physiol. 67, S. 161 (1932)
- Covell: Handbuch Seitz-Amreich:
Biologie und Pathologie des Weibes.
Band 6, S. 624 (1954), Verlag Urban u. Schwarzenberg.
- Dahl: Acta. Obstetr. Scand. (Stockh.) 7, S. 363 (1928)
Acta. Obstetr. Scand. (Stockh.) 10, S. 410 (1930)
- David, Charles: Placental transmission of antibiotics.
J. Obstetr. (Lond.) 61, S. 750 (1954)
- Delitala, P. und Addis, E. M.: Experimentelle Echinococcusverseuchung durch die Placenta. Studi. Sasser. 15, S. 75 (1937)
- Dicio, Roberto und Alamanni, Vieri: Die diaplacentare Passage der Vitamine A, E, und D₂ nach intravenöser Zufuhr bei der Mutter. Minerva Ginecol. (Torino) 8, S. 381 (1956)
- Döderlein: Experimenteller Hyperthyreoidismus und seine Wirkung auf Fortpflanzung und Nachkommenschaft. Arch. Gynäk. 133, S. 680 (1928)

- Dwaid, D. Hagermann und Claude A. Villes: Der Fruktosetransport in der menschlichen Placenta. J.Cln. Invest. 31, S. 911 (1952)
- Eckstein, A.: Handbuch Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Band 6 (1954), S.625. Verlag Urban u. Schwarzenberg.
- Fels: Die Sexualhormone im Blute. Arch. Gynäk. 130, S. 606 (1927)
- Franklin, B., McKechine und Converse, Gerrad: Placental transmission of Thiopental. Amer. J. Obstetr. 70, S.639 (1955)
- Franklin, F. und Synder: The diminution of the Glykogenstore of the Rabbit-placenta during the last third of Pregnancy. Anat. rec. 49, S.265 (1931)
- Fritz, Hans und Meuren, Elisabeth: Der Übertritt des Penicillins in das Fruchtwasser, ein Beitrag zur Frage der foetalen Nierenfunktion. Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, S. 130 (1953)
- Gachtgens, G.: Der Übergang von Carotin und Vitamin A aus dem mütterlichen in den kindlichen Blutkreislauf. Arch. Gynäk. 164, S. 394 (1937)
- Garra, Nello: Der Übertritt von Chloramphenicol durch die menschliche Placenta. Clin. Obstetr. e. Ginecol. 55, S.85 (1953)
- Goecke: Über das Verhalten des menschlichen Sexualhormons in der Placenta und im Urin von Schwangeren und Wöchnerinnen. Arch. Gynäk. 161, S.295 (1936)
- Guggisberg: Die Bedeutung der Placenta für den Vitaminstoffwechsel. Arch. Gynäk. 137, S.710 und 752 (1929)
- Guthmann, Heinrich: Über das Glykogen in der Placenta. Arch. Gynäk. 158, S.336 (1934)
- Hellman: Handbuch mikro. Anat. d. Menschen 5 (1927)
- Hirsfeld und Zborovski: Gruppenspezifische Beziehungen zwischen Mutter und Frucht und Elective Durchlässigkeit der Placenta. Kln. Wochenschr. Jg. 4, Nr. 24, S.1152 (1925)
- Hofbauer: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien und Leipzig 1905

- Holmberg, N.G. und andere: Permeability of human Placenta to Glucose, Fructose and Xylose. Acta. Physiol. Scand. (Stockh.) 36, S. 291 (1956)
- Holzbach: Die Blutzuckerkurve einer pankreasdiabetischen Schwangeren. Zbl. Gynäk. 50, S. 2610 (1926)
- Diabetes und Schwangerschaft, hier besonders die hormonalen Beziehungen zwischen Mutter und Kind. Zbl. Gynäk. 53, S. 641 (1929)
- Hugget, St. G. : Der Lipoid- und Kohlenhydrattransport durch die Placenta: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 19, S. 82 (1954)
- Hyashi, S. : Über den Zuckerabbau in der menschlichen Placenta und seine Beeinflussung durch Hormone. Biochem. Zeitschr. 196, S. 323 (1928)
- Kaboth: Der Übergang von Blutgruppenantikörpern von der Mutter auf die Frucht. Arch. Gynäk. 137, S. 727 und S. 752 (1929)
- Kahn, J. B. und Nicholson, N. S. : Placental transmission of a Thiobarbiturate in Parturient Women. Obstetr. a. Gynecol. 1, S. 663 (1953)
- Karel, Klaus: Zur Frage der Lipide in der menschlichen Placenta. Zbl. Gynäk. (1933) S. 558
- Karvonen, M. J. und Riihä: Die Permeabilität der Meerschweinchenplacenta für Glucose und Fructose. Acta. Physio. Scand. (Stockh.) 31, S. 194 (1954)
- Kosake: Jap. J. Obstetr. 10, S. 2 (1927)
- Larrier, Nathan und Richard: Durchlässigkeit der Placenta gegenüber heterologen Seren. C. V. Soc. Biol. Paris 101, S. 531 (1929)
- Laufberger, Vilem: Der Gehalt an einigen Aminosäuren und Eisen in der Placenta. Bratislav. lek. Histy. 15, S. 325 und dtsch. Zusammenfassung 114 - 115 (1935)
- Le van Hung: Zt. nach Arbeiten aus Saigon (1951) Handbuch Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 6. (1954) S. 625.

- Lell und
Franklin F. Synder: A quantitative study of placental transmission and fetal membranes at various stages of Pregnancy.
Amer. J. Physiol. 100, S. 21 (1932)
- Macchiarulo: Übergang von Adrenalin und Insulin vom Fetus auf die Mutter und umgekehrt.
Ann. Ostetr. 52, S. 559 (1930)
Ref. Ber. Geburtsh. 18, S. 714 (1930)
Ref. Ber. Geburtsh. 22, S. 272 (1932)
- Madruzza, Giuseppe: Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Placenta für das Tuberkulosevirus.
Riv. ital. Ginec. 9, S. 787 (1929)
- MacCord, James: Ein Fall von vermutlich direktem Übergang der Tuberkulose von der Mutter auf das Kind.
Amer. J. Obstetr. 19, S. 826 (1930)
- Mayer, A.: Biologie der Placenta. Arch. Gynäk. 137, S. 1 (1929)
- Mayer, E.: Placenta als Ernährungsorgan.
Arch. Gynäk. 137, S. 67 (1929)
- Mehrlech: Zt. nach Schlossmann (1933)
- Meredith und Franklin: Die placentare Übertragung von Nebenschilddrüsenextrakt. Amer. J. Physiol. 104, S. 530 (1933)
- Migliavacca, Angelo: Die transplacentare Passage des filtrierten tuberkulösen Virus. Atti. Soc. ital. Ostetr. 27, S. 444 (1929)
Experimentelle Untersuchungen über den Fettstoffwechsel in der Placenta und im Fetus.
Riv. Biol. 12, S. 18 (1930)
Der Fettstoffwechsel in der Placenta und den Organen des Foetus. Z. Zellforsch. 15, S. 440 (1932)
- Moler und
Christensen: Über das Vorkommen von Vitamin C in Placenta, Nabelstrangblut, Venenblut und Colostrum.
Zbl. Gynäk. (1940) S. 1858
- Morris: Bull. Hopkins Hosp. 28, S. 140 (1917)

- Murray, J.,
Luck und Earl: Die Durchlässigkeit der Rattenplacenta für Glycin,
Alanin und Harnstoff.
Amer. J. Physiol. 88, S. 230 (1929)
- Naeslund: Acta Obstetr. Scand. (Stockh.) 7, S. 25 (1928)
Acta Obstetr. Scand. (Stockh.) 11, S. 474 (1931)
- Nattan-Larrier, Ro- Untersuchungen über den Durchtritt von Toxinen und
man, G. und Grassert: Antitoxinen durch die Placenta.
Cpt. rend. des Seances de la soc. de biol. Bd. 96
Nr. 4, S. 241 (1947)
- Needham: Chemical Embryologie, Bd. 3, S. 1481 (1931)
Proc. roy. soc. Lond. B 110, S. 46 (1932)
- Neuweiler: Über den Gehalt der Placenta an Vitamin C.
Schweiz. med. Wschr. 1935 I, S. 539
- Neuweiler: Vitamin C und Placenta.
Arch. Gynäk. 162, S. 384 (1936)
Über die Vitamin-B₁-Resorption aus der Placenta.
Z. Vitaminforsch. (Bern) 10, S. 40 (1940)
- Nevinny und Schretter: Zuckerkrankheit und Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. 140, S. 397 (1930)
- Nichora, Giuseppe: Der Gehalt der menschlichen Placenta an Vitamin C.
Ann. Ostetr. 62, S. 467 (1940)
- Nothmann und Diabetes und Gravidität.
Hermann: Arch. Gynäk. 150, S. 287 (1932)
- Novak: Über den Einfluß der Nebennierenausschaltung auf
das Genitale. Arch. Gynäk. 101, S. 36 (1914)
- Novicyn: Zt. nach Schlossmann (1933)
- Offergeld: Zuckerkrankheit und Schwangerschaft in ihren Wech-
selbeziehungen. Arch. Gynäk. 86, S. 160 (1908)
- Olow, J.: Über den Übergang von Insulin aus dem Fetus in die
Mutter. Biochem. Z. 217, S. 475 (1930)
- Oulmer: Die Permeabilität der Placenta für Streptokokken.
Akus. i. Ginek. 11, S. 52 (1939)

- Pack, Donn und
Barber: The Placental transmission of insulin from fetus to
mother. Amer. J. Physiol. 92, S. 271 (1930)
- The Placental transmission of insulin from fetus to
mother. Amer. J. Obstetr. 16, S. 115 (1928)
- Palacios Casta,
Nicanor und Migwel: Placentare Übertragung der Tuberkulose.
Semana med. 1934 II, S. 1156
- Plass und Mathew: Durchlässigkeit der Placenta IV. Die Eiweißfraktio-
nen im foetalen und mütterlichen Plasma.
Amer. J. of Obstetr. a. Gynecol. Bd. 12, Nr. 6,
S. 847 (1926)
Bull. Hopkins Hosp. 36, S. 393 (1925)
- Philipp, E.: Die Hormonale Wirkung der Placenta.
Dtsch. med. Wschr. 1932, I, S. 217
- Sexualhormone, Placenta und Neugeborenes.
Zbl. Gynäk. 53, S. 2389 (1929)
- Ratner und Katljär: Über den Übergang des Flecktyphus durch die Placenta.
Ginec. 10, S. 550 und dtsch. Zusammenfassung
S. 552 (1931). (Russisch)
- Rech: Der Einfluß von Sauerstoff und Kohlensäure auf die
Frequenz des fetalen Herzschlages.
Arch. Gynäk. 147, S. 82 (1931)
- Untersuchungen über die Herztätigkeit des Fetus.
Arch. Gynäk. 144, S. 714 (1931)
- Z. Biol. 82, S. 487 (1925)
- Z. Biol. 80, S. 231 (1924)
- Ritsert: Zt. nach Neuweiler (1940)
- Rogoff und Stewart: Amer. J. Physiol. 79, S. 508 (1927)
- Rospe, Theo: Über den Durchtritt des Penicillins durch die mensch-
liche Placenta.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, S. 124 (1953)
- Runge und Hartmann: Untersuchungen über die Durchlässigkeit der mensch-
lichen Placenta für Glucose.
Z. Geburtsh. 96, S. 324 (1929)

- Runge: Die Physiologie der Placenta.
Anat. Anz. 81, Erg.-Bd. 80, S. 103 (1936)
- Rupp: Die Durchlässigkeit der Placenta und Eihäute für
Antigene, Antikörper und Inkrete.
Arch. Gynäk. 143, S. 80 (1930)
- Rupp und Bickenbach: Zerlegt die Placenta mütterliches Bluteiweiß zur
Aufnahme für die Frucht?
Z. Geburtsh. 103, S. 183 (1932)
- Die Herkunft des fetalen Fettes. (Beitrag zur Physiologie
der Placenta).
Z. Geburtsh. 101, S. 632 (1932)
- Saule: The impermeability of the Placenta to Prolan B.
Amer. J. Obstetr. 27, S. 723 (1934)
- Schlossmann: Beiträge zur Biologie der Placenta.
I. Durchlässigkeit der Placenta für Traubenzucker.
Z. exper. Med. 72, S. 401 (1930)
- Beiträge zur Biologie der Placenta.
II. Ist die Placenta für Insulin durchlässig?
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 159, S. 213 (1931)
- Beiträge zur Biologie der Placenta.
III. Die Durchlässigkeit der Placenta für Adrenalin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 166, S. 74 (1932)
- Beiträge zur Biologie der Placenta.
IV. Über die Durchlässigkeit der Placenta für Aminosäuren.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 166, S. 81 (1932)
- Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch
die Placenta. 1933. Verlag von J. F. Bergmann.
- Schmitt: Über die Regulierung der placentaren Atmung.
Zbl. Gynäk. 48, S. 489 (1924)
- Über die Blutbewegung in Placenta und Nabelstrang.
Zbl. Gynäk. 53, S. 1282 (1929)
- Z. Biol. 75, S. 19 (1922)

- Schur: Diabetes mellitus und Schwangerschaft.
Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5, Teil 4,
S. 803 (1928)
- Shmidizu: Amer. J. Physiol. 52, S. 377 (1920)
- Shunkai, Ujie: Über die Beziehungen des Nebenschilddrüsen- und
Schilddrüsenhormons zwischen Mutter und Fetus.
Tohoku. J. exper. med. 20, S. 34 (1932)
- Siedentopf: Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie
der Placenta. II. Mitteilung: Der Sauerstoffverbrauch
der menschlichen Placenta.
Arch. Gynäk. 138, S. 131 (1929)
- Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie
der Placenta. III. Mitteilung: Reaktionsfähigkeit der
Placentargefäße auf biologische und pharmakologische
Mittel. Arch. Gynäk. 140, S. 298 (1930)
- Siebert: Welchen Einfluß haben die Schwangerschaftshormone
auf das Wachstum des Feten und die Schwangerschafts-
veränderungen der Mutter?
Arch. Gynäk. 143, S. 72 (1930)
- Silvestri, Anita: Über das Glykogen im Uterus und in der Placenta des
Meerschweinchens.
Atto. Soc. ital. Ostetr. 32, S. 412 (1936)
- Sinclair, R. G.: The Permeability of the rat's Placenta to fat.
Amer. J. Physiol. 103, S. 73 (1933)
- Smitt: Zt. nach Schlossmann (1933)
- Stander: Amer. J. Obstetr. 13, S. 39 (1927)
Bull. Hopkins Hosp. 34, S. 7 (1923)
- Stander und Peckham: Amer. J. Obstetr. 14, S. 313 (1927)
- Stöhr: Die feinere Morphologie der Nabelschnurnerven.
Z. Anat. 96, S. 661 (1932)
- Synder und Hoskins: Anat. Rec. 35, S. 23 (1927)
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, S. 804 (1929)

- Szendi, B.: Die Wege des Glykogens durch die hämochoriale Placenta. Z. anat. 101, S. 791 (1933)
- Szendi und andere: Über die Menge, Verteilung und Bedeutung des Placenta-Glykogens in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 158, S. 409 (1934)
- Taddei: Über den Gehalt des mütterlichen und foetalen Teiles der Placenta an Vitamin A und an Carotin. Rass. Ostetr. 46, S. 307 (1937)
- Tateyama, Rinato: Über den Zuckerabbau in der menschlichen Placenta. Bio-chem. Zeitschr. Bd. 163. H. 4/6. S. 292 (1925)
- Ten Broeck, Carl und Bauer: The transmission of tetanusantitoxin through the Placenta. Proc. of the Soc. exp. biol. a. med. Bd. 20, Nr. 7, S. 399 (1923)
- Thiemisch: Zt. nach früheren Arbeiten.
- Thomard-Neumann: Placentare Malariainfektion, kongenitale Malaria und Impfmalaria. Münch. med. Wschr. 1932 I, S. 382
- Tonutti und Plate: Über das Vitamin C in der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 164, S. 385 (1937)
- Turina: Über das Durchdringen der narkotischen Mittel durch die Placenta. Akur. i. Gynek. 10, S. 1217 (1936)
- Ueda: Jap. J. Obstetr. 14, S. 225 (1931)
Jap. J. Obstetr. 15, S. 264 (1932)
- Umber und Rosenberg: Z. Klin. Med. 108, S. 33 (1928)
- Van Nilson: Handbuch Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 6 (1954), S. 624. Verlag Urban u. Schwarzenberg.
- Vogt: Über Vitamine in der Placenta und über die Beziehungen zwischen den Vitaminen und dem Placentahormon. Arch. Gynäk. 137, Kongreßbericht 1, S. 207 (1929)

- Wertheimer: Stoffwechselregulationen. XII, Mitteilung: Die Sonderstellung der Kohlenhydratbestände (Embryonal- und Geschwulstzellen). Pflüger Arch. f. Physiol. 223, S. 619 (1936)
- William, Mengert und andere: Placentarer Durchgang von Erythrocyten. Amer. J. Obstetr. 69, S. 678 (1955)
- Wylegschanin: Über den Durchgang des Virus der Ectomelia infektiosa durch die Placenta. Arch. Gynäk. 160, S. 302 (1935)
- Yamaguch, T. M.: Vergleichende Studien über das Vorkommen von Fetten in der Placenta des Menschen und der Nager. Arch. Gynäk. 148, S. 475 (1932)
- Yunoki: Jap. J. Obstetr. 11, S. 243 (1928)
- Zondeck: Hypophysenvorderlappen und Schwangerschaft. Endokrinol. 5, S. 425 (1929)

Für die liebenswürdige Überlassung
des Themas und das große Interesse
am Fortschreiten der Arbeit bin ich
Herrn Professor Dr. med. G. Döring
zu großem Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Am 31. Juli 1933 wurde ich als Tochter des Shri Madhavjibhai Patel und seiner Frau Shrimati Vijayalakshami Patel in Shahpur (Bombay), Indien, geboren.

Im Jahre 1949 bestand ich das Abitur und schrieb mich an der Universität Bombay ein. Nach achtsemestrigem Studium legte ich im Jahre 1953 die Abschlußprüfung für den Grad "Bachelor of Science" an der Universität Baroda ab. Die Prüfungen in Zoologie (Hauptfach) bestand ich mit der Note "II. class", die der Botanik (Nebenfach) mit der Note "I. class Eligibility". Demgemäß wurde mir am 10. Oktober 1953 der Grad "Bachelor of Science with Honours" verliehen. Auch wurde ich als "Demonstrator" in Zoologie und in Tierphysiologie als Studentin für den Grad "Master of Science" ausgewählt.

Während der Ferien verteilte ich in den Dörfern Medikamente. Dadurch machte ich die Erfahrung, daß wir in Indien viel mehr Ärzte brauchen, und ich entschloß mich, Medizin zu studieren.

Seit April 1954 befinde ich mich in Deutschland. Die beiden ersten vorklinischen Semester belegte ich in Bonn. Seit Mai 1955 habe ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München studiert. Am 18. Dezember 1959 beendete ich das medizinische Staatsexamen.

